(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0039465
(43) 공개일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7005788
(22) 출원일자(국제) 2023년07월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/070683
(87) 국제공개번호 WO 2024/020534
국제공개일자 2024년01월25일
(30) 우선권주장
63/391,548 2022년07월22일 미국(US)

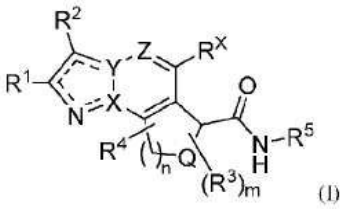
(71) 출원인
슈뢰딩거, 인크.
미국 10036 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티 포쓰 플로어
(72) 발명자
엘러리, 셀비
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
펭, 슐루
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 **환형 화합물 및 이를 사용하는 방법**

(57) 요 약

본 출원은 본원에 정의된 바와 같은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 본 출원은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물 및 질환, 예컨대, 암, 자가면역 장애 및 염증성 장애를 치료하기 위해 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 설명한다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)

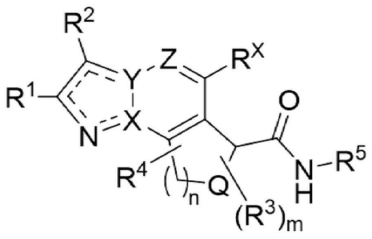
(72) 발명자
궈, 지아예
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
크릴로프, 고란
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
네그리, 아나
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
네, 저
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
펠레티에, 로버트
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
플라즈체크, 앤드류
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
스벤슨, 마츠
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어
트르조스, 마이클
미국 10036 뉴욕 뉴욕 브로드웨이 1540 트웬티포쓰 플로어

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



(I)

식 중,

각각의 ---- 는 단일 또는 이중 결합이며;

Q는 $-CH_2-$, O 또는 NH이며;

X는 N 또는 C이며;

Y는 N 또는 C이며;

Z는 N 또는 CR^6이며;

식 중, X 및 Y 중 하나가 N인 경우, X 및 Y 중 다른 하나는 C이며;

n은 1, 2 또는 3이며;

R^X는 수소 또는 할로겐이며;

R^1은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^AR^B$ 또는 하이드록실 및 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C1-C3 알킬이며;

R^2는 수소, 할로겐, 아미노 또는 C1-C3 알킬이며;

각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 할로겐, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시 또는 C1-C3 할로알킬이며;

m은 0, 1, 2 또는 3이며;

R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이며;

R^5는 페닐 또는 5-9원 헤테로아릴이며, 식 중, 각각의 R^5기는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

R^6은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^CR^D$ 및 C1-C3 알킬이며;

각각의 R^7은 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, 옥세타닐, $-NR^CR^D$, 1개의 사이클로프로필로 임의로 치환된 C1-C3 알킬; 및 1개의 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 C3-C7 사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^8은 할로겐; 시아노; 아미노; $-N=(S=O)(C1-C3\ 알킬)_2$; $-S(=O)_p(C1-C3\ 알킬)$; 1-이미노-1-람다^6-티에타닐

1-옥시드, -(C=O)NR^ER^F; C1-C3 알콕시; 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C3 할로알킬; C1-C3 할로알콕시; 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 아미노, C1-C3 할로알킬, 4-6원 헤테로사이클릴 또는 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴; 하이드록실, $-NR^ER^F$ 또는 C1-C3 알콕시로 임의로 치환된 C1-C4 알킬; 3-8원 헤테로사이클릴; 및 C3-C6 사이클로알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

p는 1 또는 2이며; 그리고

R^A, R^B, R^C, R^D, R^E 및 R^F는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C3-C6 사이클로알킬이거나 R^A 및 R^B 또는 R^C 및 R^D 또는 R^E 및 R^F는 부착되는 질소 원자와 함께 1개 내지 2개의 할로겐으로 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 식 중, X는 N이며 Y는 C인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 중, Z는 N인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^X는 수소인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, Q는 $-CH_2-$인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^1은 할로겐인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^2는 수소인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, n은 1인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, m은 1인 화합물.

청구항 10

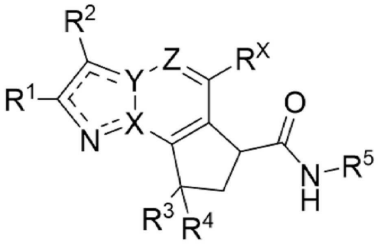
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시 또는 C1-C3 할로알콕시인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, m은 1이며 R^3은 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Ic)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물



(Ic).

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 16

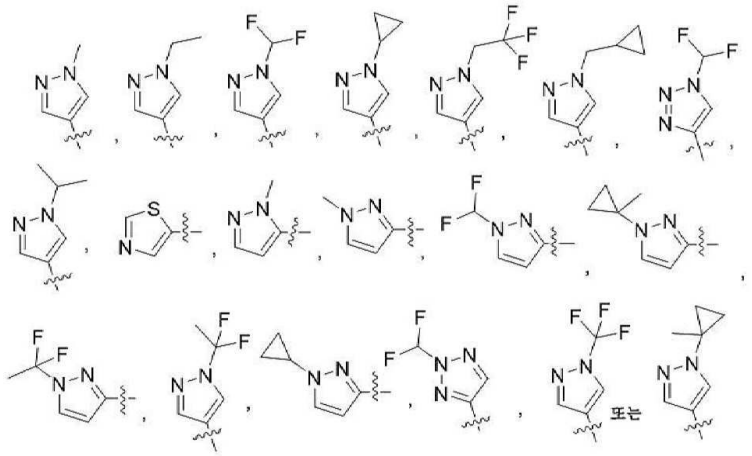
제1항 내지 제13항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 4H-피라졸릴, 3H-피라졸릴, 트리아졸릴 또는 티아졸릴인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, 각각의 R^7은 C1-C3 할로알킬, 1개의 사이클로프로필로 임의로 치환된 C1-C3 알킬 및 1개의 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 C3-C7 사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 18

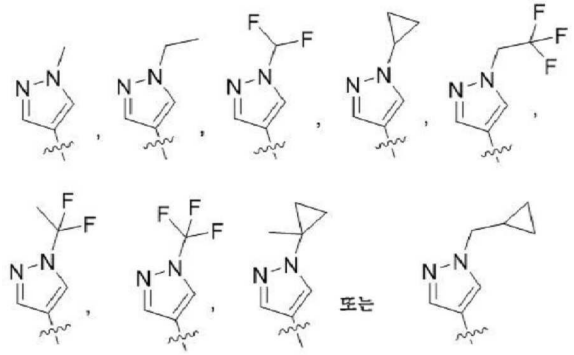
제1항 내지 제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는



인 화합물.

청구항 19

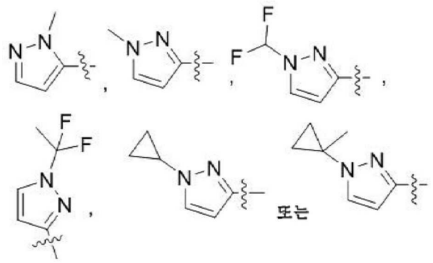
제1항 내지 제13항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는



인 화합물.

청구항 20

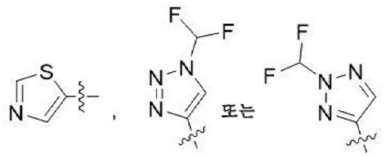
제1항 내지 제13항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는



인 화합물.

청구항 21

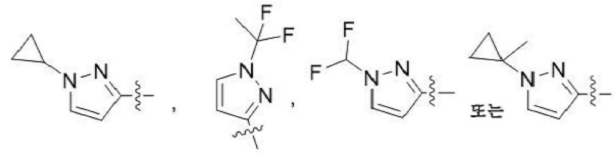
제1항 내지 제13항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는



인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제13항, 제15항 내지 제18항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^4는



인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 5-9원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제22항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 치환된 5-6원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제22항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐인 화합물.

청구항 28

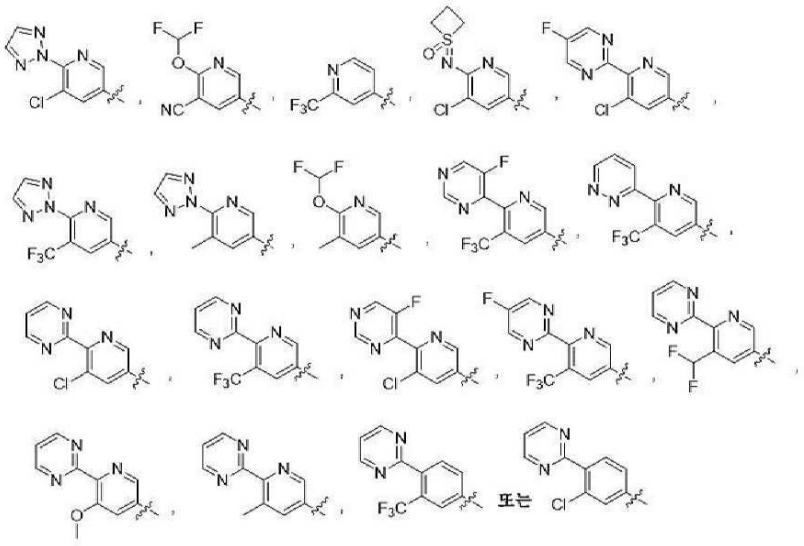
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬, 아미노 또는 C1-C3 할로알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬, 아미노 또는 C1-C3 할로알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 30

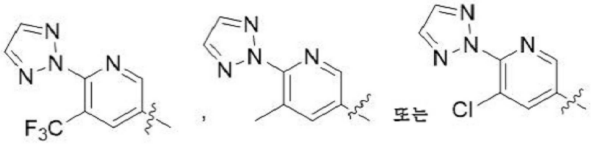
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는



인 화합물.

청구항 31

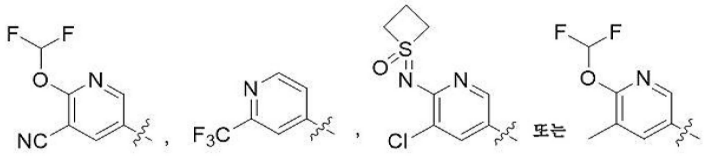
제1항 내지 제26항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는



인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제26항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는



인 화합물.

청구항 33

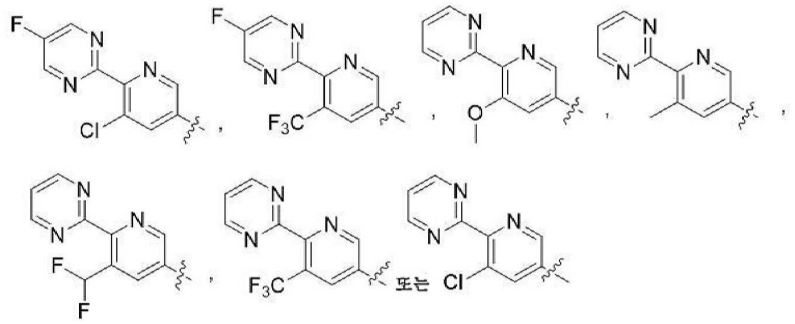
제1항 내지 제26항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는



인 화합물.

청구항 34

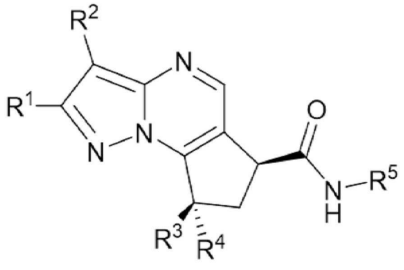
제1항 내지 제26항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 식 중, R^5는



인 화합물.

청구항 35

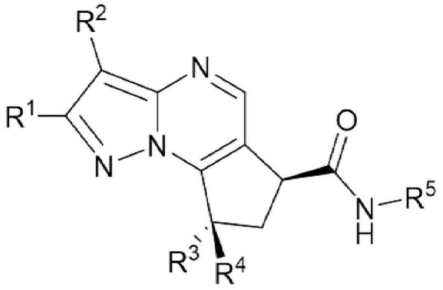
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Id)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물



(Id).

청구항 36

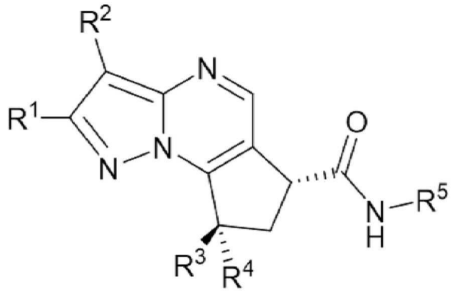
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Ie)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물



(Ie).

청구항 37

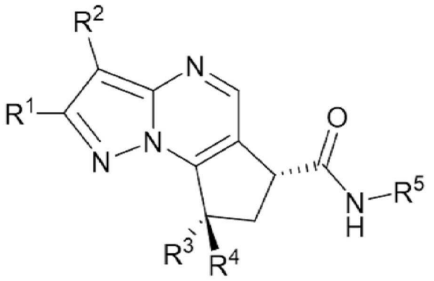
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (If)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물



(If).

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (Ig)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물



(Ig).

청구항 39

제1항에 있어서, 표 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 40

1개 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 41

암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제40항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 암은 MALT1-연관 암인 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 암은 림프종인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 림프종은 비-호지킨 림프종, DLBCL, 불응성 DLBCL, DLBCL의 (ABC) 하위유형, 외투 세포 림프종(MCL) 또는 변연부 림프종(MZL)인 방법.

청구항 45

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 암은 백혈병인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병(CLL)인 방법.

청구항 47

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인 방법.

청구항 48

자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제40항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 만성 이식편대숙주병인 방법.

청구항 50

제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 요법 또는 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2022년 7월 22일자로 출원된 미국 가출원 제63/391,548호의 이익을 주장하며, 이는 전문이 본원에 인용방식에 의해 원용된다.

[0002] 본 출원은 증식성 질환, 예컨대, 암뿐만 아니라 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 데 유용한 삼환계 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

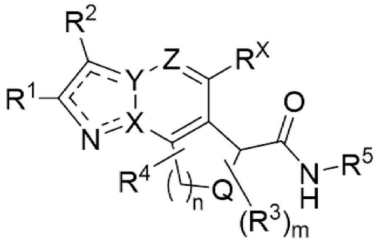
[0003] MALT1(점막 연관 림프 조직 림프종 전위 단백질 1)은 림프구 활성화, 생존, 증식 및 분화를 제어하기 위해 NF-κB의 상류 시그널링을 통해 림프구 증식에 관여하는 세포내 단백질이다. CARMA 또는 CARD 스캐폴드 단백질(예를 들어, CARD11(카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 11, 또한 CARMA1로 공지됨), CARD14(카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 14, 또한 CARMA2로 공지됨), CARD10(카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 10, 또한 CARMA3으로 공지됨) 또는 CARD9(카스파제 동원 도메인 패밀리 구성원 9)) 및 BCL10(B-세포 CLL/림프종 10)과 함께, MALT1은 세포-표면 항원 수용체 활성화시 형성되는 CBM 복합체의 3개의 하위단위 중 하나이다. 문헌[Jaworski 등, Cell Mol Life Science 2016, 73, 459-473] 및 문헌[Juilland 및 Thome. Frontiers in Immunology 2018, 9, 1927] *참조*. MALT1은 적어도 두 가지 메커니즘을 통해 NF-κB 시그널링을 매개하는 것으로 공지되어 있다. 첫째, MALT1은 스캐폴드 단백질로 기능하여 TRAF6, TAB(예를 들어, TAB1, TAB2, TAB3), TAK1 및 NEMO-IKKβ와 같은 NF-κB 시그널링 단백질을 동원한다. 둘째, 시스테인 프로테아제로서, RelB, A20 또는 CYLD와 같은 NF-κB 시그널링의 음성 조절자를 절단하고 비활성화한다. 문헌[Rosebeck 등, Science, 2011, 331, 468-472] *참조*.

[0004] MALT1의 프로테아제 활성은 특히 NF-κB 및 관련 경로가 유의한 역할을 하는 것으로 여겨지는 잠재적 치료 표적으로 나타났다. 활성화된 B 세포 유사 미만성 거대 B 세포 림프종(ABC-DLBCL)은 종종 NF-κB 과활성화를 특징으로 하는 공격적 림프종이며, MALT1 프로테아제 억제는 고도로 공격적인 ABC 유형 DLBCL의 성장을 극적으로 억제하고 세포자멸사를 촉진할 수 있는 것으로 나타났다. 문헌[Ferch U, 등, J Exp Med 2009, 206, 2313-2320] *참조*; 또한, 문헌[Hailfinger S, 등, Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106, 19946-19951] *참조*. MALT1 또는 융합 단백질 API2-MALT1의 공지된 펩티드 기질은 A20, CYLD, BCL10, RelB, 레그나제-1, 로퀸-1, NIK 및 LIMA 1a를 포함한다. 문헌[Rebeaud 등, Nat Immunol 2008, 9, 272-281]; 또한, 문헌[Coornaert 등, Nat Immunol 20008, 9, 263-271]; 문헌[Staal 등, EMBO J 2011, 30, 1742-1752]; 문헌[Hailfinger 등, PNAS 2011, 108, 14596-14601]; 문헌[Jeltsch 등, Nat Immunol 2014, 15, 1079-1089]; 문헌[Uehata 등, Cell 2013, 153, 1036-1049]; 문헌[Nie 등, Nat Commun 2015, 6, 5908]; 및 문헌[Baens 등, PLoS ONE 2014, 9, e103774] *참조*. MALT1 기질의 한 가지 일반적인 프로파일은 문헌[Kasperkiewicz, 등 Scientific Reports 8.1 (2018): 1-10]에서 설명되어 있다.

[0005] 또한, 구성적으로 활성인 MALT1의 생성을 유도하는 여러 염색체 전위가 ABC-DLBCL에서 식별되었으며 상류 자극과 독립적으로 NF-κB 활성화를 유도하는 MALT1 융합 단백질 API2-MALT1/IgH-MALT1의 식별은 암 및 다양한 질환에서 이러한 단백질의 중요성을 더욱 강조한다. 문헌[Farinha 등, J Clinical Oncology 2005, 23, 6370-6378] *참조*. 또한, MALT1은 여러 상이한 유형의 암, 예를 들어, 혈액학적 악성종양, 예컨대, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 고형 종양, 예컨대, 폐 선암종, 유방암, 췌장암 및 교모세포종에 관여하는 것으로 나타났다. 문헌[Jiang 등, Cancer Research 2011, 71, 2183-2192] *참조*; 또한, 문헌[Pan 등, Mol Cancer Res 2016, 14, 93-102], 문헌[Penas 등., Blood 2010, 115, 2214-2219] 및 문헌[J Cell Mol Med. 2020년 7월;24(13):7550-7562] *참조*. 면역조절 단백질인 MALT1은 선천 및 후천 면역에도 관여하며 여러 염증 장애, 예를 들어, 건선, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염 및 만성 염증으로부터 초래되는 상이한 유형의 알레르기 장애에 영향을 미칠 수 있다. 문헌[Afofina 등, FEBS Journal 2015, DOI: 10.1111/febs. 13325] *참조*; 또한, 문헌[Lowes 등, Ann Review Immunology 2014, 32, 227-255]; 문헌[Jabara 등, J Allergy Clin Immunology 2013, 132, 151-158]; 문헌[Streubel 등, Clin Cancer Research 2004, 10, 476-480]; 및 문헌[Liu 등, Oncotarget 2016, 1-14] *참조*. 최근, 연구 결과는 또한 조절 T 세포(Treg) 기능 및 항상성의 조절에서 MALT1의 중요성을 시사한다. 단독으로 또는 면역 관문 기전과 조합한 고형 종양이 있는 환자의 치료에 대한 MALT1 억제제의 가능성을 확인하기 위한 연구가 진행 중이다. 그러나, MALT1 억제제는 치료 용도로 현재 승인되지 않았다.

발명의 내용

[0006] 따라서, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며:



[0007] (I)

[0008] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에서 제공되며, 식 중, X, Y, Z, Q, n, R^X, R^1, R^2, R^3, m, R^4 및 R^5는 본원에 정의된 바와 같다.

[0009] 또한, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0010] 또한, CBM 복합체 경로-연관 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0012] (a) 암을 CBM 복합체 경로-연관 암인 것으로 식별하는 단계; 및

[0013] (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0015] 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 CBM 복합체 경로-연관 암이 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 대상체에서 MALT1-연관 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 암이 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0018] (a) 암이 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및

[0019] (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] 전이를 치료할 필요가 있는 암이 있는 대상체에서 전이를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] CBM 복합체 경로-연관 장애 또는 질환을 치료할 필요가 있는 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 장애 또는 질환을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0024] (a) 질환 또는 장애를 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애인 것으로 식별하는 단계; 및

[0025] (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0027] 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애가 있는 것으로 식별된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 자가면역 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 자가면역 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0030] 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0031] (a) 자가면역 장애가 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및

[0032] (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0033] 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 MALT1-연관 자가면역 장애가 있는 것

으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0036] 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0037] 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는

[0038] (a) 염증성 장애가 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및

[0039] (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본원에 기재된 약학 조성물을 MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 결정된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0041] 포유동물 세포에서 CBM 복합체 경로 활성을 억제하는 방법이 또한 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉하게 하는 단계를 포함한다.

[0042] 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법이 또한 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉하게 하는 단계를 포함한다.

[0043] CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애를 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도 또한 제공된다.

[0044] CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0045] 또한, 다른 항암 약물(들)(예를 들어, 제1 MALT1 억제제 또는 다른 MALT1 억제제)의 투여 전, 동안 또는 후 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 MALT-연관 암이 있는 개체를 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0046] 또한, 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다.

[0047] 또한, 본원은 본원에 정의된 바와 같은 화합물을 제조하는 공정에 의해 수득된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0048] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 방법 및 재료가 본원에 기재되어 있으며, 당업계에 공지된 다른 적합한 방법 및 재료도 사용될 수 있다. 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도는 없다. 본원에 언급된 모든 공개물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 항목 및 기타 참고문헌은 전문이 인용방식에 의해 원용된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선할 것이다.

[0049] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "화합물"은 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체 및 동위원소 농축 변이체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에서 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조로 식별되는 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "호변이성질체"는 구조가 원자의 배열에 있어 현저하게 상이하지만 쉽고 빠른 평형으로 존재하는 화합물을 지칭하며, 본원에 제공된 화합물은 상이한 호변이성질체로서 묘사될 수 있음이 이해되어야 하며, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 의도되며, 화합물의 명명은 임의의 호변이성질체를 배제하지 않는다. 다음은 포함된 호변이성질체 형태의 예이다.

[0052] 

[0053] 본원에 제공된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로, 이성질체의 혼합물, 예컨대, 라세미 혼합물로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태로 제조 및 단리될 수 있음을 이해할 것이다.

[0054] 용어 "할로 또는 할로겐"은 주기율표의 17족 할로겐 중 하나를 지칭한다. 특히, 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

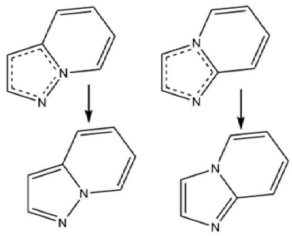
[0055] 용어 "C1-C6 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, *tert*-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 지칭한다. 유사하게, C1-C3 알킬기는 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄이다.

[0056] 용어 "C1-C6 할로알킬"은 각각의 발생에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 치환된 탄화수소 쇄를 지칭한다. 할로겐 원자는 탄화수소 쇄 상의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 유사하게, C1-C3 할로알킬기는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄이다. 예를 들어, C1-C3 할로알킬은 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 예컨대, 1-클로로에틸 및 2-클로로에틸, 트리클로로에틸, 예컨대, 1,2,2-트리클로로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 플루오로에틸, 예컨대, 1-플루오로메틸 및 2-플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 예컨대, 1,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸, 클로로프로필, 트리클로로프로필, 플루오로프로필, 트리플루오로프로필을 지칭할 수 있다.

[0057] 용어 "C1-C3 알콕시"는 산소를 통해 분자에 부착된 C1-C3 알킬기를 지칭한다. 이는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 이소-프로폭시와 같이 알킬 부분이 선형 또는 분지형일 수 있는 모이어티를 포함한다.

[0058] 용어 "C1-C3 할로알콕시"는 산소를 통해 분자에 부착되고 알킬기의 적어도 1개의 수소 원자가 할로겐으로 대체된 C1-C3 알킬기를 지칭한다. 이는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 트리플루오로프로폭시와 같이 알킬 부분이 선형 또는 분지형일 수 있는 모이어티를 포함한다.

[0059] 는 원자가가 허용하는 단일 또는 이중 결합을 나타낸다. 예를 들어,

[0060] 

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 지칭한다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$기를 지칭한다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 시스템 중 적어도 1개의 고리가 방향족인 탄소수 6-10의 일환형 또는 이환형기를 지칭한다. 아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 오직 하나의 고리만이 방향족인 이환식 고리 시스템에서, 비-방향족 고리는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬기일 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 시스템 중 적어도 1개의 고리가 방향족인 5-10원 또는 5-9원 일환형 또는 이환형기를 지칭하며; 여기서 시스템 중 적어도 1개의 고리에 있는 1개 이상의 탄소 원자는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자로 대체된다. 헤테로아릴기는 1개 이상의 원자가 산화되는 고리(예를 들어, 탄소, 질소 및 황), 예컨대, 피리돈 모이어티를 포함한다. 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피리미디논, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 티아졸 및 인돌을 포함한다. 오직 하나의 고리만이 방향족인 이환식 고리 시스템에서, 비-방향족 고리는 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴기일 수 있다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 포화된 또는 부분 불포화된 3-10 또는 3-7 일환식 또는 이환식 탄화수소기 또는 3-6원 일환식 탄화수소기를 지칭하며; 여기서 이환식 시스템은 융합된, 스피로(임의로 "스피로사이클로알킬"기로서 지칭됨) 및 브릿지된 고리 시스템을 포함한다. 사이클로알킬기의 비-제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 스피로[2.3]헥실 및 바이사이클로[1.1.1]펜틸을 포함한다.

[0067] 용어 "헤테로사이클릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 고리 내의 적어도 1개의 헤테로원자를 갖는 방향족이 아닌 포화된 또는 부분적으로 불포화된 3-12원, 3-8원 또는 4-6원 탄화수소 일환식 또는 이환식 고리 시스템을 지칭한다. 이환식 헤테로사이클릴기는 융합된, 스피로(임의로 "스피로헤테로사이클릴"기로서 지칭됨) 및 브릿지된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴 고리 시스템은 하나 이상의 C, N 또는 S 고리 구성원에서 옥소 치환을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기는 "5-10원 헤테로사이클릴기"로서 표시될 수 있으며, 이는 적어도 1개가 헤테로원자인 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 원자를 함유하는 고리 시스템이다. 예를 들어, 1, 2 또는 3개, 임의로 1 또는 2개의 헤테로원자가 있을 수 있다. 헤테로사이클릴기는 임의의 탄소 원자를 통해 또는 헤테로원자, 예컨대, 질소를 통해 분자의 나머지 부분에 결합될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클릴기는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐 및 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 피롤리딘-2-온, 설폴란, 이소티아졸린, S,S-디옥시드 및 데카하이드로나프탈레닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 탄소 원자에 부착된 "=O" 기를 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 기호 ~~~는 분자의 나머지 부분에서의 지정된 원자 또는 기에 대한 원자 또는 모이어티의 부착 지점을 묘사한다.

[0070] 원자 X, Y 및 Z를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 고리는 2개 초과의 인접한 질소 원자를 함유하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0071] 화학식 (I)의 화합물은 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 게다가, 화학식 (I)의 화합물은 또한 반드시 약학적으로 허용가능한 염은 아니지만 화학식 (I)의 화합물을 제조 및/또는 정제하기 위한 및/또는 화학식 (I)의 화합물의 거울상 이성질체를 분리하기 위한 중간체로서 유용할 수 있는 이러한 화합물의 다른 염을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 비-제한적인 예는 트리플루오로아세트산 및 하이드로클로라이드 염을 포함한다.

[0072] 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 염은 용매화물의 형태로 단리될 수 있으며, 따라서 임의의 이러한 용매화물은 본 개시내용의 범주 내에 포함된다는 것이 추가로 이해될 것이다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염은 비용매화된 형태뿐만 아니라 물 및 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있다.

[0073] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-196의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-196의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 실시예 1-196의 화합물은 유리 염기 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 실시예 1-196의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다.

[0074] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 화합물, 이의 염 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이로 치료될 대상체와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용성임을 나타낸다.

[0075] 보호 기는 바람직하지 않은 화학적 변형으로부터 잠재적으로 반응성인 기능 기를 보호하는 임시 치환기일 수 있다. 사용되는 특정 보호 기의 선택은 당업자의 기술 내에 있다. 비제한적으로 보호될 기능 기, 분자에 존재하는 다른 기능성, 합성 순서의 각각의 단계에서의 반응 조건, 분자에 존재하는 다른 보호 기, 보호 기를 제거하는 데 필요한 조건에 대한 기능 기 내성, 및 본원에 제공된 화합물의 열 분해를 위한 반응 조건을 포함하는 다수의 고려사항이 보호 기의 선택을 결정할 수 있다. 보호 기 화학의 분야는 검토된 방 있다(Greene, T. W. 및 Wuts,

P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.sup. ed. Wiley: New York, 1991).

[0076] 질소 보호 기는 바람직하지 않은 화학적 변형으로부터 아민 모이어티를 보호하는 임의의 임시 치환기일 수 있다. 이러한 보호 기가 아민에 결합될 때 형성되는 모이어티의 예는 알릴아민, 벤질아민(예를 들어, 벤질아민, *p*-메톡시벤질아민, 2,4-디메톡시벤질아민 및 트리틸아민), 아세틸아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 펜트-4-에나미드, 프탈이미드, 카르바메이트 (예컨대, 메틸 카르바메이트, *t*-부틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트, 알릴 카르바메이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 및 9-플루오르에닐메틸 카르바메이트), 이민 및 설폰아미드(예컨대, 벤젠 설폰아미드, *p*-톨루엔설폰아미드 및 *p*-니트로벤젠설폰아미드)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0077] 산소 보호 기는 바람직하지 않은 화학적 변형으로부터 하이드록실 모이어티를 보호하는 임의의 임시 치환기일 수 있다. 이러한 보호 기가 하이드록실에 결합될 때 형성되는 모이어티의 예는 에스테르 (예컨대, 아세틸, *t*-부틸 카보닐 및 벤조일), 벤질 (예컨대, 벤질, p-메톡시벤질 및 2,4-디메톡시벤질 및 트리틸), 카보네이트 (예컨대, 메틸 카보네이트, 알릴 카보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트 및 벤질 카보네이트) 케탈, 및 아세탈 및 에테르를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에 제공된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에 비자연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 즉, 원자는 특히, 화학식 (I)에 따른 화합물과 관련하여 언급될 때 자연 발생 또는 합성 생산된, 자연적 풍부도를 갖거나 동위원소가 풍부한 형태인 해당 원자의 모든 동위원소 및 동위원소 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 수소가 언급되는 경우, 이는 ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 탄소가 언급되는 경우, 이는 ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 질소가 언급되는 경우, 이는 ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 산소가 언급되는 경우, 이는 ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 플루오로가 언급되는 경우, 이는 ^{18}F, ^{19}F 또는 이들의 혼합물을 지칭하는 것으로 이해되며; 이는 달리 명시적으로 언급되지 않는 한이다. 예를 들어, 중수소알킬 및 중수소알콕시기에서, 여기서 하나 이상의 수소 원자가 중수소 (^{2}H)로 구체적으로 대체된다. 전술한 동위원소 중 일부는 방사성이므로, 본원에 제공된 화합물은 또한, 방사성 화합물을 포함하는, 하나 이상의 원자의 하나 이상의 동위원소를 갖는 화합물 및 이들의 혼합물을 포함하며, 여기서 하나 이상의 비-방사성 원자는 이의 방사성 농축 동위원소 중 하나로 대체된다. 방사성표지된 화합물은 치료제, 예컨대, 암 치료제, 연구 시약, 예컨대, 검정 시약 및 진단제, 예컨대, 생체내(*in vivo*) 영상화제로서 유용하다. 방사성 여부에 관계없이 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변이는 본 개시내용의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

[0079] 예시의 목적으로, 주요 중간체뿐만 아니라 화합물을 제조하는 일반적인 방법이 본원에 제공된다. 개별 반응 단계에 대한 보다 상세한 설명에 대해, 아래 실시예 섹션을 참고한다. 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 구체적인 출발 재료 및 시약이 도식에 묘사되고 아래에 논의되지만, 다른 출발 재료 및 시약은 쉽게 치환되어, 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 게다가, 아래에 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 본 개시내용에 비추어 당업자에게 잘 알려진 통상적인 화학을 사용하여 추가로 변형될 수 있다.

[0080] MALT1 억제제로서 작용하는 선택된 화합물의 능력은 본원에 기재된 생물학적 검정에 의해 입증될 수 있다. IC_{50} 값은 표 A에 나타나 있다.

[0081] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 MALT1 억제제로 치료될 수 있는 질환 및 장애, 예컨대, 혈액학적 암 및 고형 종양을 포함하는 MALT1-연관 암, MALT1-연관 자가면역 장애 및 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 또는 완화적 조치를 지칭한다. 유익한 또는 원하는 임상 결과는 검출 가능하거나 검출 가능하지 않거나 여부에 관계없이, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의, 전체적인 또는 부분적인, 경감, 질환의 정도의 약화(diminishment), 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태(예를 들어, 질환의 1종 이상의 증상)의 호전 또는 완화 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간과 같은 포유류를 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시

양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료될 및/또는 예방될 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 경험하고/하거나 나타냈다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "소아 대상체"는 진단 또는 치료 당시 21세 미만인 대상체를 지칭한다. 용어 "소아(pediatric)"는 다음을 포함한 다양한 하위집단으로 추가로 분류될 수 있다: 신생아(출생부터 생후 1개월까지); 유아(infant)(1개월부터 2세까지); 소아(children)(2세부터 12세까지); 및 청소년(12세부터 21세까지(22세까지이나 생일은 포함하지 않음)). 문헌[Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 제15판 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996]; 문헌[Rudolph AM, 등 *Rudolph's Pediatrics*, 제21판 New York: McGraw-Hill, 2002]; 및 문헌[Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 제2판 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994]. 일부 실시양태에서, 소아 대상체는 출생부터 생후 첫 28일까지, 29일부터 2세 미만까지, 2세부터 12세 미만까지, 또는 12세부터 21세까지(22세까지이나 생일은 포함하지 않음)이다. 일부 실시양태에서, 소아 대상체는 출생부터 생후 첫 28일까지, 29일부터 1세 미만까지, 1개월부터 4개월 미만까지, 3개월부터 7개월 미만까지, 6개월부터 1세 미만까지, 1세부터 2세 미만까지, 2세부터 3세 미만까지, 2세부터 7세 미만까지, 3세부터 5세 미만까지, 5세부터 10세 미만까지, 6세부터 13세 미만까지, 10세부터 15세 미만까지, 또는 15세부터 22세 미만까지이다.

[0085] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본원에 정의된 바와 같은 질환 및 장애(예를 들어, 자가면역 장애, 염증성 장애 및 암)를 예방하는 데 유용하다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "예방하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 병태, 또는 이의 증상의 전체적인 또는 부분적인 발병, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0086] 용어 "규제 기관"은 해당 국가에서 의약품의 의학적 사용을 승인하는 국가 기관을 지칭한다. 예를 들어, 규제 기관의 비-제한적인 예는 미국 식품의약청 (FDA)이다.

[0087] NF-κB 경로를 통한 시그널링은 많은 암과 관련되어 있다. *예를 들어* 문헌[Staudt, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2.6 (2010): a000109], 문헌[Xia, 등 Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830], 문헌[Xia, 등 OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063] *참조*. NF-κB는 p50, p52, p65(RelA), RelB 및 c-Rel을 포함한 전사 인자의 패밀리로, kB 인핸서 요소에 다양한 동종이량체 및 이종이량체로 결합하여 여러 유전자의 전사를 유도할 수 있다. 특정 세포-표면 수용체(예를 들어, CD28, BCR, HER1(또한 EGFR(표피 성장 인자 수용체) 및 ERBB1로 공지됨) 또는 HER2(또한 HER2/neu 또는 ERBB2로 공지됨))의 활성화 후, CBM 복합체는 CARD 또는 CARMA 단백질의 인산화, 아마도 단백질 키나제 C(예를 들어, 단백질 키나제 C 베타 또는 단백질 키나제 C 세타) 및 BCL10-MALT1 복합체의 동원에 의해 형성된다. *예를 들어*, 문헌[Xia, 등 OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063], 문헌[Shi 및 Sun. Mol. Immunol. 68.2 (2015): 546-557], 문헌[Xia, 등 Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830] 및 문헌[Pan, Mol. Cancer Res. 14.1 (2016): 93-102] *참조*.

[0088] 위에서 언급한 바와 같이, CBM 복합체는 NF-κB 경로의 활성화에서 스캐폴드 단백질로 기능할 수 있다. CBM 복합체는 형성 시 IKK 복합체(예를 들어, IKKγ(NEMO라고도 함), IKKα 및 IKKβ)를 활성화할 수 있으며, 이는 MALT1의 유비퀴틴화(예를 들어, K63 연결 유비퀴틴화)를 통해 이루어질 가능성이 높으며, 이로 인해 IKKγ의 모집, 유비퀴틴화(예를 들어, K63 연결 유비퀴틴화) 및 분해가 발생하며, 그 결과 IKKα 및 IKKβ가 방출되어 IκB가 인산화되며, 그 결과 IκB의 유비퀴틴화(예를 들어, K48 연결 유비퀴틴화) 및 분해가 발생하여 NF-κB 전사 인자(전형적으로 NF-κB1 하위유형: p50-RelA 및 p50-cRel)가 핵으로 방출된다. 이러한 캐스케이드는 유비퀴틴 리가제 TRAF6(종양 괴사 인자 수용체(TNFR) 연관 인자 6)에 의해 매개될 가능성이 높다. CBM 복합체는 또한 추가 단백질 복합체, 예컨대, TAB1/2-TAK 및 선형 유비퀴틴 쇄 조립 복합체(LUBAC)를 통해 NF-κB 시그널링에 영향을 미칠 수 있다. *예를 들어*, 문헌[Israël, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2.3 (2010): a000158], 문헌[Xia, 등 OncoTargets and Therapy 11 (2018): 2063, Juilland, Front. Immunol. 9 (2018): 1927] *참조*. MALT1은 또한 JNK 경로(JNK/AP-1 경로라고도 함)를 활성화할 수 있지만 이러한 영역에 대한 연구는 덜 이루어졌다. *예를 들어*, 문헌[Juilland, Front. Immunol. 9 (2018): 1927] 및 문헌[Wang, 등, Oncogenesis 6.7 (2017): e365-e365] *참조*.

[0089] 또한, MALT1은 시스테인 프로테아제 활성을 갖고 있다. 야생형 MALT1의 기질의 비-제한적 예는 BCL10, A20, CYLD, RelB, 레그나제 1, 로퀸-1 및 HOIL1을 포함한다. 또한, API2-MALT1(cIAP2; 세포자멸사의 억제제의 아미노 말단 2) 융합 단백질은 또한 NIK 및 LIMA1α를 절단하는 것으로 나타났다. MALT1에 의한 BCL10 절단은 BCL10 독립적 NF-κB 활성화를 초래하는 것으로 여겨진다. A20(TNF 알파 유도 단백질 3)을 절단함으로써, MALT1은 NF-κB 경로의 음성 조절을 감소시킬 수 있는데, 이는 A20이 MALT1의 유비퀴틴화 및 이에 따른 IKK 복합체의 동원

및 활성화를 감소시키기 위해 제안된 탈유비퀴틴화 효소이기 때문이다. CYLD(CYLD Lysine 63 Deubiquitinase)는 탈유비퀴틴화 효소이며, 이러한 효소의 절단으로, MALT1이 NF-κB 경로 및/또는 JNK 경로를 통한 시그널링을 증가시키는 것으로 여겨진다. RelB의 절단은 전형적으로 NF-κB 경로의 음성 조절의 완화를 초래하는데, 이는 RelB가 RelA 및 c-Rel과 전사적으로 불활성인 복합체를 형성하기 때문이다. HOIL1(RBCK1로도 공지됨)을 절단하면, HOIL1이 선형 유비퀴틴화를 감소시키는 것으로 생각되므로 NF-κB의 음성 조절이 완화되는 것으로 여겨진다. MALT1은 또한 완전히 이해되지 않는 메커니즘을 통해 NF-κB 경로를 통한 시그널링을 촉진하는 자가처리(autoprocess)를 수행할 수 있다. NIK(NF-κB 유도 키나제)를 절단하여, API2-MALT1 프로테아제는 프로테아좀 분해에 저항성이 있는 NIK의 c-말단 단편을 생성하여 비정규적인 NF-κB 시그널링을 증가시킨다. LIMA1α(LIM 도메인 및 액틴 결합 단백질 1)를 절단하여, 이러한 단백질의 종양 억제 특성이 약화되고, 나머지 단편은 종양형성 특성을 가지며 세포 증식, 콜로니 형성 및 세포 접착을 향상시키는 것으로 여겨진다. 레그나제 1(조절 RNase 1, MCPIP-1 또는 Zc3h12a로도 공지됨) 및 로퀸-1(RC3H1으로도 공지됨)의 절단은 사이토카인, 케모카인 및 ICOS, OX40 및 TNF와 같은 공동자극 단백질을 포함하는 mRNA의 안정화를 초래하는 것으로 여겨진다. 이러한 활성은 NF-κB 및 JNK 경로의 MALT1 활성과 독립적일 수 있다. *예를 들어*, 문헌[Afonina, 등 FEBS J. 282.17 (2015): 3286-3297], 문헌[Klein 등 Nat. Comm. 6.1 (2015): 1-17], 문헌[Baens, 등 PloS one 9.8 (2014): e103774] 및 문헌[Juilland, Front. Immunol. 9 (2018): 1927] *참조*. MALT1은 또한 MYD88, TLR9 및 BCR(이하 My-T-BCR 초복합체라 함)에 의해 형성된 다중단백질 초복합체에 의해 배위된 이브루티닙-반응성 세포주 및 생검 샘플에서 발암성 BCR 시그널링에 관여한다. My-T-BCR 초복합체는 엔도리소좀상에서 mTOR과 공동위치하며, 여기서 이는 친-생존 NF-κB 및 mTOR 시그널링을 유도한다. 문헌[Phelan 등, Nature 2018 Aug;560(7718):387-391] *참조*.

[0090] 따라서, MALT1의 억제는 NF-κB 경로 또는 JNK 경로의 이상 시그널링과 연관된 많은 유형의 장애에 유익한 효과를 제공할 수 있다. 예를 들어, MALT1의 억제는 다음 중 하나 이상으로 인해 NF-κB 또는 JNK 경로를 통한 플럭스를 감소시킬 수 있다:

[0091] (1) 불활성화된 종양 억제 유전자. 불활성화될 수 있는 종양 억제자 유전자의 비-제한적 예는 BRCA1 및 p53(예를 들어, p53 H61L 또는 I123T)을 포함한다. *예를 들어*, 문헌[Sau, 등 Cell Stem Cell 19.1 (2016): 52-65], 문헌[Xia, 등 Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830], 문헌Johansson, 등 Oncotarget 7.38 (2016): 62627] *참조*.

[0092] (2) 이상조절된 세포 표면 수용체. 세포 표면 수용체의 비-제한적 예는 HER1 및 HER2를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Xia, 등 Cancer Immunol. Res. 2.9 (2014): 823-830] 및 문헌[Pan, Mol. Cancer Res. 14.1 (2016): 93-102] 참조.

[0093] (3) CBM 복합체의 하나 이상의 구성요소의 조절이상. CBM 복합체의 구성요소의 비제한적 예는 MALT1, CARD11, CARD14, CARD10, CARD9 및 BCL10을 포함한다.

[0094] (4) MALT1 프로테아제(예를 들어, 야생형 MALT1 프로테아제 또는 이상조절된 MALT1 프로테아제)의 1개 이상의 기질의 조절이상. MALT1 프로테아제의 기질의 비-제한적 예는 BCL10, A20, CYLD, RelB, 레그나제 1, 로퀸-1, HOIL1, NIK 및 LIMA1α를 포함한다.

[0095] (5) CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 하나 이상의 구성요소의 조절이상. CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소의 비-제한적 예는 TRAF6, IKKα, IKKβ, IKKγ(NEMO라고도 함), IkBα, p50, p52, p65(RelA), RelB 및 c-Rel를 포함한다.

[0096] (6) CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 하나 이상의 구성요소의 조절이상. CBM 복합체 JNK 경로 하류의 구성요소의 비-제한적인 예는 JNK1(미토겐-활성화 단백질 키나제 8), JNK2(미토겐-활성화 단백질 키나제 9), JNK3(미토겐-활성화 단백질 키나제 10) 또는 AP-1 전사 인자 (예를 들어, 임의의 c-Fos, c-Jun, ATF 또는 JDP 패밀리의 이종이량체)를 포함한다.

[0097] (7) MALT1 유전자의 염색체 전위로 인해 야기되는 하나 이상의 융합 단백질의 조절이상. 비-제한적인 예는 cIAP-MALT1 융합 단백질을 포함한다.

[0098] (8) My-T-BCR 초복합체의 하나 이상의 구성요소의 조절이상. My-T-BCR 초복합체의 구성요소의 비-제한적인 예는 MYD88, TLR9 및 mTOR을 포함한다.

[0099] 본원에 연관된 바와 같이, 용어 "CBM 복합체 경로"는 CBM을 포함하는 시그널링 경로의 유전자, 전사체 및 단백질을 포함한다. 예를 들어, NF-κB 경로의 여러 측면은 CBM 복합체 경로의 일부이다. CBM 복합체 경로는 예를

들어, 세포 표면 수용체(예를 들어, CD28, BCR, HER1 및 HER2), 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자(예를 들어, 단백질 키나제 C 베타 또는 단백질 키나제 C 세타), CBM 복합체의 구성요소(예를 들어, MALT1, CARD11, CARD14, CARD10, CARD9 또는 BCL10), MALT1 프로테아제의 기질(예를 들어, BCL10, A20, CYLD, RelB, 레그나제 1, 로퀸-1, HOIL1, NIK 및 LIMA1α), CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소(예를 들어, TAK1, TRAF6, TAB1, TAB2, TAB3, MKK7, IKKα, IKKβ, IKKγ, IkBα, p50, p65(RelA) 또는 c-Rel), CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소(예를 들어, JNK1, JNK2, JNK3 또는 AP-1 전사 인자) 또는 My-T-BCR 초복합체의 성분(예를 들어, MYD88, TLR9 또는 mTOR)를 포함할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애"는 CBM 복합체 경로 내의 유전자, CBM 복합체 경로 내의 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, CBM 복합체 경로 내의 유전자, CBM 복합체 경로 내의 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애의 비-제한적인 예는 예를 들어, CBM 관련 원발성 면역결핍 질환, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 대장염, 건선 및 암을 포함한다. *예를 들어*, 문헌[McGuire, 등 J. Neuroinflamm. 11.1 (2014): 1-12], 문헌[Lu, 등, Front. Immunol. 9 (2018): 2078], 문헌[Jaworski, 등, EMBO J. 33.23 (2014): 2765-2781] *참조*. CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애의 비-제한적인 예는 MALT1-연관 질환 또는 장애, 예컨대, MALT1-연관 암, MALT1-연관 자가면역 장애 및 MALT1-연관 염증성 장애를 포함한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "CBM 복합체 경로-연관 자가면역 장애"는 CBM 복합체 경로 유전자, CBM 복합체 경로 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, CBM 복합체 경로 유전자, CBM 복합체 경로 단백질 또는 본원에 설명된 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다. CBM 복합체 경로-연관 자가면역 장애의 비-제한적인 예가 본원에 기재되어 있다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "CBM 복합체 경로-연관 염증성 장애"는 CBM 복합체 경로 유전자, CBM 복합체 경로 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, CBM 복합체 경로 유전자, CBM 복합체 경로 단백질 또는 본원에 설명된 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다. CBM 복합체 경로-연관 염증성 장애의 비-제한적인 예가 본원에 기재되어 있다.

[0103] 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 CBM 복합체 경로-연관 암, 예컨대, CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암(예를 들어, CD28-연관 암, BCR-연관 암, HER1-연관 암 또는 HER2-연관 암), 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암(예를 들어, 단백질 키나제 C 베타(PKCβ)-연관 암 또는 단백질 키나제 C 세타(PCKΘ)-연관 암), CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, MALT1-연관암, CARD11-연관 암, CARD14-연관 암, CARD10-연관 암, CARD9-연관 암 또는 BCL10-연관 암), MALT1 프로테아제 기질-연관 암(예를 들어, BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암, RelB-연관 암, 레그나제 1-연관 암, 로퀸-1-연관 암, HOIL1-연관 암, NIK 연관 암 또는 LIMA1α-연관 암), CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, TAK1-연관 암, TRAF6-연관 암, TAB1-연관 암, TAB2-연관 암, TAB3-연관 암, MKK7-연관 암, IKKα-연관 암, IKKβ-연관 암, IKKγ-연관 암, IkBα-연관 암, p50-연관 암, p65(RelA)-연관 암 또는 c-Rel-연관 암), CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, JNK1-연관 암, JNK2-연관 암, JNK3-연관 암 또는 AP-1 전사 인자 연관 암), MYD88-연관 암 또는 이들의 조합이다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "CBM 복합체 경로-연관 암"은 (예를 들어, 진단 시 또는 이전 요법에 대한 내성을 발달시킨 후) CBM 복합체 경로 내의 유전자, CBM 복합체 경로 내의 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, CBM 복합체 경로 내의 유전자, CBM 복합체 경로 내의 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. CBM 복합체 경로-연관 암의 비-제한적인 예가 본원에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, CBM 경로 연관 암은 CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암(예를 들어, CD28-연관 암, BCR-연관 암, HER1-연관 암 또는 HER2-연관 암), 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암(예를 들어, 단백질 키나제 C 베타(PKCβ)-연관 암 또는 단백질 키나제 C 세타(PCKΘ)-연관 암), CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, MALT1-연관 암, CARD11-연관 암, CARD14-연관 암, CARD10-연관 암, CARD9-연관 암 또는 BCL10-연관 암), MALT1 프로테아제 기질-연관 암(예를 들어, BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암, RelB-연관 암, 레그나제 1-연관 암, 로퀸-1-연관 암, HOIL1-연관 암, NIK 연

관 암 또는 LIMA1α-연관 암), CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, TAK1-연관 암, TRAF6-연관 암, TAB1-연관 암, TAB2-연관 암, TAB3-연관 암, MKK7-연관 암, IKKα-연관 암, IKKβ-연관 암, IKKɣ-연관 암, IkBα-연관 암, p50-연관 암, p65(Rel A)-연관 암 또는 c-Rel-연관 암), CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암(예를 들어, JNK1-연관 암, JNK2-연관 암, JNK3-연관 암 또는 AP-1 전사 인자-연관 암) 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0105] 일부 실시양태에서, 조절이상은 유전자, 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 비정상적인 활성화를 초래하는 조절이상일 수 있다. 활성화는 유전자 증폭, 돌연변이 활성화, 전위 활성화, 전사 활성화, 후생적 변형 및/또는 종양유전자의 단백질 생성물의 과발현을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 메커니즘을 통해 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조절이상은 유전자, 단백질, 또는 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 비정상적인 불활성화를 초래하는 조절이상일 수 있다. 불활성화는 유전자 결실, 돌연변이 불활성화, 전위 불활성화, 전사 침묵, 후생적 변형 및 유전자의 mRNA 및/또는 단백질 생성물의 분해를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 메커니즘을 통해 이루어질 수 있다. 전형적으로, 본원에 사용된 바와 같이, 활성화이든 불활성화이든, 조절이상은 NF-κB 또는 JNK 시그널링 경로를 통해 시그널링을 증가시키는 조절이상이다.

[0106] 용어 "야생형"은 핵산 또는 단백질(예를 들어, MALT1 유전자, MALT1 mRNA 또는 MALT1 단백질)과 연관된 질환 또는 장애를 갖지 않는(그리고 임의로 또한 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애를 발병할 위험이 증가하지 않고/않거나 유전자 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애가 있는 것으로 의심되지 않는) 대상체에서 발견되거나 유전자 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애(예를 들어, MALT1-연관 암, 자가면역 장애 또는 염증성 장애)가 있지 않는(그리고 임의로 또한 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애를 발병할 위험이 증가하지 않고/않거나 핵산 또는 단백질과 연관된 질환 또는 장애가 있는 것으로 의심되지 않는) 대상체로부터 유래한 세포 또는 조직에서 발견되는 핵산 또는 단백질(예를 들어, MALT1 유전자, MALT1 mRNA 또는 MALT1 단백질)을 설명한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 장애가 있는 암(CBM 복합체 경로-연관-연관 암)이 있는 것으로 식별되거나 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 이전 요법에 저항성이 있는 암이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양이 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양(들)이 있는 대상체일 수 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 양성으로 식별됨). 대상체는 종양이 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 이들의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이 있는 대상체일 수 있다(여기서 종양은 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용한 것과 같이 식별됨). 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 이전 요법에 저항성이 있는 종양이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관-연관 암이 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 이전 요법에 저항성이 있는 것으로 의심되는 종양이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이 있는 종양이 있는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 하나 이상의 이전 요법에 저항성이 있는 종양이 있음을 나타내는 임상 기록을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조직학적 검사를 기반으로 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관된 것으로 결정되는 암(CBM 복합체 경로-연관-연관 암)을 갖는 것으로 식별되거나 진단되었다.

[0108] 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 장애가 있는 자가면역 장애(CBM 복합체 경로-연관-연관 자가면역 장애)가 있는 것으로 식별되거나 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백

질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양이 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관-연관 자가면역 장애가 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이 있는 종양이 있는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조직학적 검사를 기반으로 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관된 것으로 결정되는 자가면역 장애(CBM 복합체 경로-연관-연관 자가면역 장애)를 갖는 것으로 식별되거나 진단되었다.

[0109] 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절 장애가 있는 염증성 장애(CBM 복합체 경로-연관-연관 염증성 장애)가 있는 것으로 식별되거나 진단되었다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상에 대해 양성인 종양이 있다(예를 들어, 규제 기관-승인, 예를 들어, FDA-승인, 검정 또는 키트를 사용하여 결정된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 대상체는 CBM 복합체 경로-연관-연관 염증성 장애가 있는 것으로 의심된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체가 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상이 있는 종양이 있는 것을 나타내는 임상 기록을 갖는다(그리고 임의로 임상 기록은 대상체가 본원에 제공된 조성물 중 임의의 것으로 치료되어야 함을 나타낸다). 일부 실시양태에서, 대상체는 소아 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 조직학적 검사를 기반으로 CBM 복합체 경로-연관 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), CBM 복합체 경로-연관 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관된 것으로 결정되는 염증성 장애(CBM 복합체 경로-연관-연관 염증성 장애)를 갖는 것으로 식별되거나 진단되었다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암"은 CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체와 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의(예를 들어, 하나 이상의) 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암은 CD28-연관 암, BCR-연관 암, HER1-연관 암, HER2-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "*-연관 암"은 * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭하며, 여기서 "*"는 본원에 기재된 특정 CBM 복합체 경로 유전자 또는 단백질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 CD28-연관 암, BCR-연관 암, HER1-연관 암, HER2-연관 암, PKCβ-연관 암, PKCΘ-연관 암, MALT1-연관 암, CARD11-연관 암, CARD14-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암, RelB-연관 암, HOIL1-연관 암, NIK-연관 암, 레그나제 1-연관 암, LIMA1α-연관 암, 로퀸-1-연관 암, TRAF6-연관 암, TAK1-연관 암, TAB1-연관 암, TAB2-연관 암, TAB3-연관 암, MKK7-연관 암, IKKα-연관 암, IKKβ-연관 암, IKKɣ-연관 암, IkBα-연관 암, p50-연관 암, p65-연관 암, c-Rel-연관 암, JNK1-연관 암, JNK2-연관 암, JNK3-연관 암, MYD88 전사 인자-연관 암 및 AP-1 전사 인자-연관 암으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 CD28-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 BCR-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 HER1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 HER2-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 PKCβ-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 PKCΘ-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 MALT1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 CARD11-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 CARD14-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 A20-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 CYLD-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 RelB-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 HOIL1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 NIK-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 레그나제 1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 LIMA1α-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 로퀸-1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 TRAF6-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 TAK1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 TAB1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 TAB2-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 TAB3-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 MKK7-연관 암 및 IKKα-연관 암이다. 일부 실시양태에서,

*-연관 암은 IKKβ-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 IKKɣ-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 IkBα-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 p50-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 p65-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 c-Rel-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 JNK1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 JNK2-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 JNK3-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 AP-1 전사 인자-연관 암이다. 일부 실시양태에서, *-연관 암은 MYD88 전사 인자-연관 암이다.

[0112] 어구 "* 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"(여기서 *는 본원에 기재된 특정 CBM 복합체 경로 유전자 또는 단백질임)은 유전적 돌연변이(예를 들어, * 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체 전위, 야생형 * 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 * 단백질의 발현을 초래하는 * 유전자에서의 돌연변이, 야생형 * 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 * 단백질의 발현을 초래하는 * 유전자에서의 돌연변이, 야생형 * 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 * 단백질의 발현을 초래하는 * 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 * 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 * 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 * 단백질과 비교하여 * 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 * 단백질을 초래하는 * mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 * 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 추가의 예로서, * 유전자의 증가된 카피수는 * 단백질의 과발현을 초래할 수 있다. 예를 들어, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 *의 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, *이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, * 유전자, * 단백질, 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 * 유전자의 다른 비-* 유전자로의 유전자 전위의 결과일 수 있다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CD28, BCR, HER1, HER2, PKCβ, PKCΘ, MALT1, CARD11, CARD14, A20, CYLD, RelB, HOIL1, NIK, 레그나제 1, LIMA1α, 로퀸-1, TRAF6, TAK1, TAB1, TAB2, TAB3, MKK7, IKKα, IKKβ, IKKɣ, IkBα, p50, p65, c-Rel, JNK1, JNK2, JNK3, MYD88 및 AP-1 전사 인자로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 CD28이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 BCR이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 HER1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 HER2이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 PKCβ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 PKCΘ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 MALT1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 CARD11이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 CARD14이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 A20이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 CYLD이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 RelB이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 HOIL1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 NIK이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 레그나제 1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 LIMA1α이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 로퀸-1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 TRAF6이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 TAK1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 TAB1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 TAB2이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 TAB3이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 MKK7이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 IKKα이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 IKKβ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 IKKɣ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 IkBα이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 p50이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 p65이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 c-Rel이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 JNK1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 JNK2이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 JNK3이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 MYD88 전사 인자이다. 일부 실시양태에서, * 유전자 또는 * 단백질은 AP-1 전사 인자이다.

[0113] 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 * 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 증가된 활성을 갖는 * 단백질을 코딩하는 * 유전자의 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, * 유전자의 증가된 카피수는 * 단백질의 과발현을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CD28이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 BCR이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성

또는 수준은 HER1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 HER2이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 PKCβ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 PKCΘ이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CARD14이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CARD9이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CARD10이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CARD11이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 MALT1이다.

[0114] 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 * 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 불활성이거나 감소된 활성을 갖는 * 단백질을 코딩하는 * 유전자의 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 A20이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 CYLD이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 RelB이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 HOIL1이다. 일부 실시양태에서, * 유전자, * 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 NIK이다.

[0115] 본원에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 질환 또는 장애는 특정 유전자, 특정 단백질, 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 질환 또는 장애를 지칭한다. 이러한 질환 또는 장애의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다. 마찬가지로, 본원에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0116] 본원에 기재된 단백질의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다.

[0117] 인간 CD28의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0118] 서열 번호: 1(UniParc 수탁 번호 UPI0000043F4D)

[0119] MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSREFRASLHKGLD

[0120] SAVEVCVVYGNYSQQLQVYSKTGFNCDGKLGNESVTFYLQNLYVNQTDIYFCKIEVMYPP

[0121] PYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR

[0122] SKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

[0123] CD28 유전자 또는 CD28 단백질의 조절이상의 비-제한적인 예는, 예를 들어, 문헌[Rohr, 등, Leukemia 30.5 (2016): 1062-1070], 문헌[Yoo, 등, Haematologica 101.6 (2016): 757-763] 및 문헌[Lee, 등, Haematologica 100.12 (2015): e505]에서 찾아볼 수 있다.

[0124] 인간 BCR의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0125] 서열 번호: 2(UniParc 수탁 번호 UPI000016A088)

[0126] MVDPVGFAEAWKAQFPDSEPPRMELRSVGDIEQELERCKASIRRLEQEVNQERFRMIYLQ

[0127] TLLAKEKKSYDRQRWGFRRAAQAPDGASEPRASASRPQPAPADGADPPPAEEPEARPDGE

[0128] GSPGKARPGTARRPGAAASGERDDRGPPASVAALRSNFERIRKGHGQPGADAEKPFYVNV

[0129] EFHHERGLVKVNDKEVSDRISSLGSQAMQMERKKSQHGAGSSVGDASRPPYRGRSSESSC

[0130] GVDGDYEDAELNPRFLKDNLIDANGGSRPPWPPLEYQPYQSIYVGGMMEGEGKGPLLRSQ

[0131] STSEQEKRLTWPRRSYSPRSFEDCGGGYTPDCSSNENLTSSEEDFSSGQSSRVSPSPTTY

[0132] RMFRDKSRSPSQNSQQSFDSSSPPTPQCHKRHRHCPVVVSEATIVGVRKTGQIWPNDGEG

[0133] AFHGDADGSFGTPPGYGCAADRAEEQRRHQDGLPYIDDSPSSSPHLSSKGRGSRDALVSG

[0134] ALESTKASELDLEKGLEMRKWVLSGILASEETYLSHLEALLLPMKPLKAAATTSQPVLTS

[0135] QQIETIFFKVPELYEIHKEFYDGLFPRVQQWSHQQRVGDLFQKLASQLGVYRAFVDNYGV

[0136] AMEMAEKCCQANAQFAEISENLRARSNKDAKDPTTKNSLETLLYKPVDRVTRSTLVLHDL

[0137] LKHTPASHPDHPLLQDALRISQNFLSSINEEITPRRQSMTVKKGEHRQLLKDSFMVELVE

[0138] GARKLRHVFLFTDLLLCTKLKKQSGGKTQQYDCKWYIPLTDLSFQMVDELEAVPNIPLVP

[0139] DEELDALKIKISQIKNDIQREKRANKGSKATERLKKKLSEQESLLLLMSPSMAFRVHSRN

[0140] GKSYTFLISSDYERAEWRENIREQQKKCFRSFSLTSVELQMLTNSCVKLQTVHSIPLTIN

[0141] KEDDESPGLYGFLNVIVHSATGFKQSSNLYCTLEVDSFGYFVNKAKTRVYRDTAEPNWNE

[0142] EFEIELEGSQTLRILCYEKCYNKTKIPKEDGESTDRLMGKGQVQLDPQALQDRDWQRTVI

[0143] AMNGIEVKLSVKFNSREFSLKRMPSRKQTGVFGVKIAVVTKRERSKVPYIVRQCVEEIER

[0144] RGMEEVGIYRVSGVATDIQALKAAFDVNNKDVSVMMSEMDVNAIAGTLKLYFRELPEPLF

[0145] TDEFYPNFAEGIALSDPVAKESCMLNLLLSLPEANLLTFLFLLDHLKRVAEKEAVNKMSL

[0146] HNLATVFGPTLLRPSEKESKLPANPSQPITMTDSWSLEVMSQVQVLLYFLQLEAIPAPDS

[0147] KRQSILFSTEV

[0148] BCR 유전자 또는 BCR 단백질(예를 들어, BCR-ABL 융합)의 조절이상의 비-제한적인 예는 예를 들어, 문헌[Yang 및 Fu, Crit. Rev. Oncol./Hematol. 93.3 (2015): 277-292], 문헌[Weisberg, 등 Nat. Rev. Cancer 7.5 (2007): 345-356] 및 문헌[Jabbour, 등 Cancer 117.9 (2011): 1800-1811]에서 찾아볼 수 있다.

[0149] 인간 HER1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0150] 서열 번호: 3(UniParc 수탁 번호 UPI000003E750)

[0151] MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEV

[0152] VLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYALA

[0153] VLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDF

[0154] QNHLGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGC

[0155] TGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYV

[0156] VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFK

[0157] NCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAF

[0158] ENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKL

[0159] FGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCN

[0160] LLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVM

[0161] GENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVV

[0162] ALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGS

[0163] GAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGI

[0164] CLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAA

[0165] RNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSY

[0166] GVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPK

[0167] FRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADEYLIPQ

[0168] QGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTED

[0169] SIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLN

[0170] TVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRV

[0171] APQSSEFIGA

[0172] HER1 유전자 또는 HER1 단백질 조절이상의 비-제한적인 예는 예를 들어, 문헌[Zhang, 등, Oncotarget 7.48 (2016): 78985], 문헌[Ellison, 등, Journal of Clinical Pathology 66.2 (2013): 79-89], 문헌[Midha, 등, American Journal of Cancer Research 5.9 (2015): 2892] 및 문헌[Yamamoto, 등, Lung Cancer 63.3 (2009): 315-321]에서 찾아볼 수 있다.

[0173] 인간 HER2의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0174] 서열 번호: 4(UniParc 수탁 번호 UPI000003F55F)

[0175] MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNL

[0176] ELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNG

[0177] DPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLA

[0178] LTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQC

[0179] AAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACP

[0180] YNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSAN

[0181] IQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLP

[0182] DLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHHNTHLCFVHTV

[0183] PWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQEC

[0184] VEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARC

[0185] PSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVG

[0186] ILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETEL

[0187] RKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSP

[0188] YVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDVR

[0189] LVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFT

[0190] HQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWM

[0191] IDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDA

[0192] EEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEG

[0193] AGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV

[0194] NQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQ

[0195] GGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV

[0196] HER2 유전자 또는 HER2 단백질 조절이상의 비-제한적인 예는 예를 들어, 문헌[Petrelli, Fausto, 등, Breast Cancer Research and Treatment 166.2 (2017): 339-349], 문헌[Yan, 등, Cancer and Metastasis Reviews 34.1 (2015): 157-164], 문헌[Koshkin, 등, Bladder Cancer 5.1 (2019): 1-12] 및 문헌[Connell, 등, ESMO Open 2.5 (2017)]에서 찾아볼 수 있다.

[0197] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암"은 세포 표면

수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변화자와 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암은 PKCβ-연관 암, PCKΘ-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본 단락에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0198] 인간 PKCβ의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0199] 서열 번호: 5(UniParc 수탁 번호 UPI000012DF67)

[0200] MADPAAGPPPSEGEESTVRFARKGALRQKNVHEVKNHKFTARFFKQPTFCSHCTDFIWGF

[0201] GKQGFQCQVCCFVVHKRCHEFVTFSCPGADKGPASDDPRSKHKFKIHTYSSPTFCDHCGS

[0202] LLYGLIHQGMKCDTCMMNVHKRCVMNVPSLCGTDHTERRGRIYIQAHIDRDVLIVLVRDA

[0203] KNLVPMDPNGLSDPYVKLKLIPDPKSESKQKTKTIKCSLNPEWNETFRFQLKESDKDRRL

[0204] SVEIWDWDLTSRNDFMGSLSFGISELQKASVDGWFKLLSQEEGEYFNVPVPPEGSEANEE

[0205] LRQKFERAKISQGTKVPEEKTTNTVSKFDNNGNRDRMKLTDFNFLMVLGKGSFGKVMLSE

[0206] RKGTDELYAVKILKKDVVIQDDDVECTMVEKRVLALPGKPPFLTQLHSCFQTMDRLYFVM

[0207] EYVNGGDLMYHIQQVGRFKEPHAVFYAAEIAIGLFFLQSKGIIYRDLKLDNVMLDSEGHI

[0208] KIADFGMCKENIWDGVTTKTFCGTPDYIAPEIIAYQPYGKSVDWWAFGVLLYEMLAGQAP

[0209] FEGEDEDELFQSIMEHNVAYPKSMSKEAVAICKGLMTKHPGKRLGCGPEGERDIKEHAFF

[0210] RYIDWEKLERKEIQPPYKPKARDKRDTSNFDKEFTRQPVELTPTDKLFIMNLDQNEFAGF

[0211] SYTNPEFVINV

[0212] 인간 PKCΘ의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0213] 서열 번호: 6(UniParc 수탁 번호 UPI000012DF74)

[0214] MSPFLRIGLSNFDCGSCQSCQGEAVNPYCAVLVKEYVESENGQMYIQKKPTMYPPWDSTF

[0215] DAHINKGRVMQIIVKGKNVDLISETTVELYSLAERCRKNNGKTEIWLELKPQGRMLMNAR

[0216] YFLEMSDTKDMNEFETEGFFALHQRRGAIKQAKVHHVKCHEFTATFFPQPTFCSVCHEFV

[0217] WGLNKQGYQCRQCNAAIHKKCIDKVIAKCTGSAINSRETMFHKERFKIDMPHRFKVYNYK

[0218] SPTFCEHCGTLLWGLARQGLKCDACGMNVHHRCQTKVANLCGINQKLMAEALAMIESTQQ

[0219] ARCLRDTEQIFREGPVEIGLPCSIKNEARPPCLPTPGKREPQGISWESPLDEVDKMCHLP

[0220] EPELNKERPSLQIKLKIEDFILHKMLGKGSFGKVFLAEFKKTNQFFAIKALKKDVVLMDD

[0221] DVECTMVEKRVLSLAWEHPFLTHMFCTFQTKENLFFVMEYLNGGDLMYHIQSCHKFDLSR

[0222] ATFYAAEIILGLQFLHSKGIVYRDLKLDNILLDKDGHIKIADFGMCKENMLGDAKTNTFC

[0223] GTPDYIAPEILLGQKYNHSVDWWSFGVLLYEMLIGQSPFHGQDEEELFHSIRMDNPFYPR

[0224] WLEKEAKDLLVKLFVREPEKRLGVRGDIRQHPLFREINWEELERKEIDPPFRPKVKSPFD

[0225] CSNFDKEFLNEKPRLSFADRALINSMDQNMFRNFSFMNPGMERLIS

[0226] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암"은 CBM 복합체의 구성요소와 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암은 MALT1-연관 암,

CARD11-연관 암, CARD14-연관 암, CARD10-연관 암, CARD9-연관 암, BCL10-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체-연관 암은 MALT1-연관 암, CARD11-연관 암, BCL10-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본 단락에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0227] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "MALT1-연관 자가면역 장애"는 MALT1 유전자, MALT1 단백질(본원에서 MALT1 프로테아제 단백질 또는 MALT1 프로테아제라고도 함) 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제, MALT1 프로테아제 도메인 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다. MALT1-연관 자가면역 장애의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0228] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "MALT1-연관 염증성 장애"는 MALT1 유전자, MALT1 단백질(본원에서는 MALT1 프로테아제 단백질 또는 MALT1 프로테아제라고도 함) 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제, MALT1 프로테아제 도메인 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다. MALT1-연관 염증성 장애의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0229] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "MALT1-연관 암"은 MALT1 유전자, MALT1 단백질(본원에서 MALT1 프로테아제 단백질 또는 MALT1 프로테아제라고도 함) 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 MALT1 유전자, MALT1 단백질, MALT1 프로테아제 도메인 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. MALT1-연관 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0230] 어구 "MALT1 유전자, MALT1 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전적 돌연변이(예를 들어, MALT1 프로테아제 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체 전위, 야생형 MALT1 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 MALT1 단백질의 발현을 초래하는 MALT1 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MALT1 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 MALT1 단백질의 발현을 초래하는 MALT1 유전자에서의 돌연변이, 야생형 MALT1 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 MALT1 단백질의 발현을 초래하는 MALT1 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 MALT1 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 MALT1 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 MALT1 단백질과 비교하여 MALT1 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 MALT1 단백질을 초래하는 MALT1 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 MALT1 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 다른 예로서, MALT1 유전자, MALT1 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 MALT1 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 증가된 활성을 갖는 MALT1 단백질을 코딩하는 MALT1 유전자의 돌연변이일 수 있다. 추가 예로서, MALT1 유전자의 증가된 카피수는 MALT1 프로테아제의 과발현을 초래할 수 있다. 예를 들어, MALT1 유전자, MALT1 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 기능적 프로테아제 도메인을 포함하는 MALT1의 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, MALT1이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, MALT1 유전자, MALT1 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 MALT1 유전자의 다른 비-MALT1 유전자로의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0231] 인간 MALT1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0232] 서열 번호: 7(UniParc 수탁 번호 UPI000004D05E)

[0233] MSLLGDPLQALPPSAAPTGPLLAPPAGATLNRLREPLLRRLSELLDQAPEGRGWRRLAEL

[0234] AGSRGRLRLSCLDLEQCSLKVLEPEGSPSLCLLKLMGEKGCTVTELSDFLQAMEHTEVLQ

[0235] LLSPPGIKITVNPESKAVLAGQFVKLCCRATGHPFVQYQWFKMNKEIPNGNTSELIFNAV

[0236] HVKDAGFYVCRVNNNFTFEFSQWSQLDVCDIPESFQRSVDGVSESKLQICVEPTSQKLMP

[0237] GSTLVLQCVAVGSPIPHYQWFKNELPLTHETKKLYMVPYVDLEHQGTYWCHVYNDRDSQD

[0238] SKKVEIIIGRTDEAVECTEDELNNLGHPDNKEQTTDQPLAKDKVALLIGNMNYREHPKLK

[0239] APLVDVYELTNLLRQLDFKVVSLLDLTEYEMRNAVDEFLLLLDKGVYGLLYYAGHGYENF

[0240] GNSFMVPVDAPNPYRSENCLCVQNILKLMQEKETGLNVFLLDMCRKRNDYDDTIPILDAL

[0241] KVTANIVFGYATCQGAEAFEIQHSGLANGIFMKFLKDRLLEDKKITVLLDEVAEDMGKCH

[0242] LTKGKQALEIRSSLSEKRALTDPIQGTEYSAESLVRNLQWAKAHELPESMCLKFDCGVQI

[0243] QLGFAAEFSNVMIIYTSIVYKPPEIIMCDAYVTDFPLDLDIDPKDANKGTPEETGSYLVS

[0244] KDLPKHCLYTRLSSLQKLKEHLVFTVCLSYQYSGLEDTVEDKQEVNVGKPLIAKLDMHRG

[0245] LGRKTCFQTCLMSNGPYQSSAATSGGAGHYHSLQDPFHGVYHSHPGNPSNVTPADSCHCS

[0246] RTPDAFISSFAHHASCHFSRSNVPVETTDEIPFSFSDRLRISEK

[0247] MALT1 유전자 또는 MALT1 단백질의 조절이상의 비-제한적인 예가 아래 표 B1에 나타나 있다.

[0248] [표 B1]

[0249]

MALT1 단백질 아미노산 치환/삽입/결실		
아미노산 위치	비-제한적인 예시적인 돌연변이	비-제한적인 예시적인 MALT1-연관 암
717	M717I[4]	
MALT 융합 파트너		
융합 파트너	비제한적인 예시적인 MALT1-연관 암	
BIRC3(IAP2; CIAP2; 및 API2 라고도 함)[1]	미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)[1]; 추가 결절성 저등급 MALT 림프종[2]	
IGH	ABC-DLBCL[2]	
SEC11C	유방암[3]	

[0250] [1]미국 특허 US 10,711,036

[0251] [2]미국 특허 출원 공개 US20190160045A1

[0252] [3]미국 특허 출원 공개 US20130096021A1

[0253] [4]미국 특허 출원 공개 US20150320754A1

[0254] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD11-연관 자가면역 장애"는 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다.

[0255] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD11-연관 염증성 장애"는 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다.

[0256] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD11-연관 암"은 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. CARD11-연관 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0257] 어구 "CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전적 돌연변이(예를 들어, CARD11 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체

전위, 야생형 CARD11 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 CARD11 단백질의 발현을 초래하는 CARD11 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD11 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 CARD11 단백질의 발현을 초래하는 CARD11 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD11 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 CARD11 단백질의 발현을 초래하는 CARD11 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 CARD11 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 CARD11 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 CARD11 단백질과 비교하여 CARD11 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 CARD11 단백질을 초래하는 CARD11 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 CARD11 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 다른 예로서, CARD11 유전자, CARD11 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 CARD11 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 증가된 활성을 갖는 CARD11 단백질을 코딩하는 CARD11 유전자의 돌연변이일 수 있다. 추가 예로서, CARD11 유전자의 증가된 카피수는 CARD11 단백질의 과발현을 초래할 수 있다. 예를 들어, CARD11 유전자, CARD11 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 CARD11 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, CARD11이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, CARD11 유전자, CARD11 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 CARD11 유전자의 다른 비-CARD11 유전자로의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0258] 인간 CARD11의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0259] 서열 번호: 8(UniParc 수탁 번호 UPI00003FED38)

[0260] MPGGGPEMDDYMETLKDEEDALWENVECNRHMLSRYINPAKLTPYLRQCKVIDEQDEDEV

[0261] LNAPMLPSKINRAGRLLDILHTKGQRGYVVFLESLEFYYPELYKLVTGKEPTRRFSTIVV

[0262] EEGHEGLTHFLMNEVIKLQQQMKAKDLQRCELLARLRQLEDEKKQMTLTRVELLTFQERY

[0263] YKMKEERDSYNDELVKVKDDNYNLAMRYAQLSEEKNMAVMRSRDLQLEIDQLKHRLNKME

[0264] EECKLERNQSLKLKNDIENRPKKEQVLELERENEMLKTKNQELQSIIQAGKRSLPDSDKA

[0265] ILDILEHDRKEALEDRQELVNRIYNLQEEARQAEELRDKYLEEKEDLELKCSTLGKDCEM

[0266] YKHRMNTVMLQLEEVERERDQAFHSRDEAQTQYSQCLIEKDKYRKQIRELEEKNDEMRIE

[0267] MVRREACIVNLESKLRRLSKDSNNLDQSLPRNLPVTIISQDFGDASPRTNGQEADDSSTS

[0268] EESPEDSKYFLPYHPPQRRMNLKGIQLQRAKSPISLKRTSDFQAKGHEEEGTDASPSSCG

[0269] SLPITNSFTKMQPPRSRSSIMSITAEPPGNDSIVRRYKEDAPHRSTVEEDNDSGGFDALD

[0270] LDDDSHERYSFGPSSIHSSSSSHQSEGLDAYDLEQVNLMFRKFSLERPFRPSVTSVGHVR

[0271] GPGPSVQHTTLNGDSLTSQLTLLGGNARGSFVHSVKPGSLAEKAGLREGHQLLLLEGCIR

[0272] GERQSVPLDTCTKEEAHWTIQRCSGPVTLHYKVNHEGYRKLVKDMEDGLITSGDSFYIRL

[0273] NLNISSQLDACTMSLKCDDVVHVRDTMYQDRHEWLCARVDPFTDHDLDMGTIPSYSRAQQ

[0274] LLLVKLQRLMHRGSREEVDGTHHTLRALRNTLQPEEALSTSDPRVSPRLSRASFLFGQLL

[0275] QFVSRSENKYKRMNSNERVRIISGSPLGSLARSSLDATKLLTEKQEELDPESELGKNLSL

[0276] IPYSLVRAFYCERRRPVLFTPTVLAKTLVQRLLNSGGAMEFTICKSDIVTRDEFLRRQKT

[0277] ETIIYSREKNPNAFECIAPANIEAVAAKNKHCLLEAGIGCTRDLIKSNIYPIVLFIRVCE

[0278] KNIKRFRKLLPRPETEEEFLRVCRLKEKELEALPCLYATVEPDMWGSVEELLRVVKDKIG

[0279] EEQRKTIWVDEDQL

[0280] CARD11 유전자 또는 CARD11 단백질의 조절이상의 비-제한적인 예가 아래 표 B2에 나타나 있다.

[0281] [표 B2]

CARD11 단백질 아미노산 치환/삽입/결실		
아미노산 위치	비-제한적인 예시적인 돌연변이	비제한적인 예시적인 CARD11-연관 암
47	R47C[2]	피부 편평 세포 암종[2]
123	G123S[1]	림프종[1]
126	G126D[1]	림프종[1]
130	F130V[2]	피부 편평 세포 암종[2]
167	T167M[2]	피부 편평 세포 암종[2]
215	K215M, K215N[1]	림프종[1]
230	D230N[1]	림프종[1]
357	D357E[1]	림프종[1]
360	M360V[1]	림프종[1]
361	Y361C[1]	림프종[1]
368	V368I[2]	피부 편평 세포 암종[2]
737	H737L[2]	피부 편평 세포 암종[2]
750	H750R[2]	피부 편평 세포 암종[2]
833	P833L[2]	피부 편평 세포 암종[2]
900	L900F[2]	피부 편평 세포 암종[2]
1015	L1015F[2]	피부 편평 세포 암종[2]
1016	R1016L[2]	피부 편평 세포 암종[2]
1085	R1085S[2]	피부 편평 세포 암종[2]
1086	F1086S[2]	피부 편평 세포 암종[2]

[0282]

[0283] [1] Wu, 등, Oncotarget 7.25 (2016): 38180.

[0284] [2] Watt, 등 The American Journal of Pathology 185.9 (2015): 2354-2363.

[0285] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD14-연관 자가면역 장애"는 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다.

[0286] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD14-연관 염증성 장애"는 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다.

[0287] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD14-연관 암"은 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD14 유전자, CARD14 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다.

[0288] 인간 CARD14의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0289] 서열 번호: 9(UniParc 수탁 번호 UPI000013D81B)

[0290] MGELCRRDSALTALDEETLWEMMESHRHRIVRCICPSRLTPYLRQAKVLCQLDEEEVLHS

[0291] PRLTNSAMRAGHLLDLLKTRGKNGAIAFLESLKFHNPDVYTLVTGLQPDVDFSNFSGLME

[0292] TSKLTECLAGAIGSLQEELNQEKGQKEVLLRRCQQLQEHLGLAETRAEGLHQLEADHSRM

[0293] KREVSAHFHEVLRLKDEMLSLSLHYSNALQEKELAASRCRSLQEELYLLKQELQRANMVS

[0294] SCELELQEQSLRTASDQESGDEELNRLKEENEKLRSLTFSLAEKDILEQSLDEARGSRQE

[0295] LVERIHSLRERAVAAERQREQYWEEKEQTLLQFQKSKMACQLYREKVNALQAQVCELQKE

[0296] RDQAYSARDSAQREISQSLVEKDSLRRQVFELTDQVCELRTQLRQLQAEPPGVLKQEART

[0297] REPCPREKQRLVRMHAICPRDDSDCSLVSSTESQLLSDLSATSSRELVDSFRSSSPAPPS

[0298] QQSLYKRVAEDFGEEPWSFSSCLEIPEGDPGALPGAKAGDPHLDYELLDTADLPQLESSL

[0299] QPVSPGRLDVSESGVLMRRRPARRILSQVTMLAFQGDALLEQISVIGGNLTGIFIHRVTP

[0300] GSAADQMALRPGTQIVMVDYEASEPLFKAVLEDTTLEEAVGLLRRVDGFCCLSVKVNTDG

[0301] YKRLLQDLEAKVATSGDSFYIRVNLAMEGRAKGELQVHCNEVLHVTDTMFQGCGCWHAHR

[0302] VNSYTMKDTAAHGTIPNYSRAQQQLIALIQDMTQQCTVTRKPSSGGPQKLVRIVSMDKAK

[0303] ASPLRLSFDRGQLDPSRMEGSSTCFWAESCLTLVPYTLVRPHRPARPRPVLLVPRAVGKI

[0304] LSEKLCLLQGFKKCLAEYLSQEEYEAWSQRGDIIQEGEVSGGRCWVTRHAVESLMEKNTH

[0305] ALLDVQLDSVCTLHRMDIFPIVIHVSVNEKMAKKLKKGLQRLGTSEEQLLEAARQEEGDL

[0306] DRAPCLYSSLAPDGWSDLDGLLSCVRQAIADEQKKVVWTEQSPR

[0307] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD10-연관 자가면역 장애"는 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다.

[0308] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD10-연관 염증성 장애"는 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다.

[0309] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD10-연관 암"은 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다.

[0310] 어구 "CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전적 돌연변이(예를 들어, CARD10 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체 전위, 야생형 CARD10 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 CARD10 단백질의 발현을 초래하는 CARD10 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD10 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 CARD10 단백질의 발현을 초래하는 CARD10 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD10 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 CARD10 단백질의 발현을 초래하는 CARD10 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 CARD10 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 CARD10 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 CARD10 단백질과 비교하여 CARD10 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 CARD10 단백질을 초래하는 CARD10 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 CARD10 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 다른 예로서, CARD10 유전자, CARD10 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 CARD10 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 증가된 활성을 갖는 CARD10 단백질을 코딩하는 CARD10 유전자의 돌연변이일 수 있다. 추가 예로서, CARD10 유전자의 증가된 카피수는 CARD10 단백질의 과발현을 초래할 수 있다. 예를 들어, CARD10 유전자, CARD10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 CARD10 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, CARD10이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, CARD10 유전자, CARD10 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 CARD10 유전자의 다른 비-CARD10 유전자로의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0311] 인간 CARD10의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0312] 서열 번호: 10(UniParc 수탁 번호 UPI0000044645)

[0313] MPGRAEAGEAEEEAGAGSGSEAEEDALWERIEGVRHRLARALNPAKLTPYLRQCRVIDEQ

[0314] DEEEVLSTYRFPCRVNRTGRLMDILRCRGKRGYEAFLEALEFYYPEHFTLLTGQEPAQRC

[0315] SMILDEEGPEGLTQFLMTEVRRLREARKSQLQREQQLQARGRVLEEERAGLEQRLRDQQQ

[0316] AQERCQRLREDWEAGSLELLRLKDENYMIAMRLAQLSEEKNSAVLRSRDLQLAVDQLKLK

[0317] VSRLEEECALLRRARGPPPGAEEKEKEKEKEKEPDNVDLVSELRAENQRLTASLRELQEG

[0318] LQQEASRPGAPGSERILLDILEHDWREAQDSRQELCQKLHAVQGELQWAEELRDQYLQEM

[0319] EDLRLKHRTLQKDCDLYKHRMATVLAQLEEIEKERDQAIQSRDRIQLQYSQSLIEKDQYR

[0320] KQVRGLEAERDELLTTLTSLEGTKALLEVQLQRAQGGTCLKACASSHSLCSNLSSTWSLS

[0321] EFPSPLGGPEATGEAAVMGGPEPHNSEEATDSEKEINRLSILPFPPSAGSILRRQREEDP

[0322] APPKRSFSSMSDITGSVTLKPWSPGLSSSSSSDSVWPLGKPEGLLARGCGLDFLNRSLAI

[0323] RVSGRSPPGGPEPQDKGPDGLSFYGDRWSGAVVRRVLSGPGSARMEPREQRVEAAGLEGA

[0324] CLEAEAQQRTLLWNQGSTLPSLMDSKACQSFHEALEAWAKGPGAEPFYIRANLTLPERAD

[0325] PHALCVKAQEILRLVDSAYKRRQEWFCTRVDPLTLRDLDRGTVPNYQRAQQLLEVQEKCL

[0326] PSSRHRGPRSNLKKRALDQLRLVRPKPVGAPAGDSPDQLLLEPCAEPERSLRPYSLVRPL

[0327] LVSALRPVVLLPECLAPRLIRNLLDLPSSRLDFQVCPAESLSGEELCPSSAPGAPKAQPA

[0328] TPGLGSRIRAIQESVGKKHCLLELGARGVRELVQNEIYPIVIHVEVTEKNVREVRGLLGR

[0329] PGWRDSELLRQCRGSEQVLWGLPCSWVQVPAHEWGHAEELAKVVRGRILQEQARLVWVEC

[0330] GSSRGCPSSSEA

[0331] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD9-연관 자가면역 장애"는 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다.

[0332] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD9-연관 염증성 장애"는 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다.

[0333] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CARD9-연관 암"은 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다.

[0334] 어구 "CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전적 돌연변이(예를 들어, CARD9 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체 전위, 야생형 CARD9 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 CARD9 단백질의 발현을 초래하는 CARD9 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD9 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 CARD9 단백질의 발현을 초래하는 CARD9 유전자에서의 돌연변이, 야생형 CARD9 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 CARD9 단백질의 발현을 초래하는 CARD9 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 CARD9 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 CARD9 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 CARD9 단백질과 비교하여 CARD9 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 CARD9 단백질을 초래하는 CARD9 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 CARD9 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 다른 예로서, CARD9 유전자, CARD9 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 돌연변이를 포함하지 않는 CARD9 유전자에 의해 코딩된 단백질과 비교하여 구성적으로 활성이거나 증가된 활성을 갖는 CARD9 단백질을 코딩하는 CARD9 유전자의 돌연변이일 수 있다. 추가 예로서, CARD9 유전자의 증가된 카피수는 CARD9 단백질의 과발현을 초래할 수 있다. 예를 들어, CARD9 유전자, CARD9 단백질 또는 이들 중 임의의 것의

발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 CARD9 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, CARD9가 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, CARD9 유전자, CARD9 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 CARD9 유전자의 다른 비-CARD9 유전자로의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0335] 인간 CARD9의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0336] 서열 번호: 11(UniParc 수탁 번호 UPI000013E4EB)

[0337] MSDYENDDECWSVLEGFRVTLTSVIDPSRITPYLRQCKVLNPDDEEQVLSDPNLVIRKRK

[0338] VGVLLDILQRTGHKGYVAFLESLELYYPQLYKKVTGKEPARVFSMIIDASGESGLTQLLM

[0339] TEVMKLQKKVQDLTALLSSKDDFIKELRVKDSLLRKHQERVQRLKEECEAGSRELKRCKE

[0340] ENYDLAMRLAHQSEEKGAALMRNRDLQLEIDQLKHSLMKAEDDCKVERKHTLKLRHAMEQ

[0341] RPSQELLWELQQEKALLQARVQELEASVQEGKLDRSSPYIQVLEEDWRQALRDHQEQANT

[0342] IFSLRKDLRQGEARRLRCMEEKEMFELQCLALRKDSKMYKDRIEAILLQMEEVAIERDQA

[0343] IATREELHAQHARGLQEKDALRKQVRELGEKADELQLQVFQCEAQLLAVEGRLRRQQLET

[0344] LVLSSDLEDGSPRRSQELSLPQDLEDTQLSDKGCLAGGGSPKQPFAALHQEQVLRNPHDA

[0345] GLSSGEPPEKERRRLKESFENYRRKRALRKMQKGWRQGEEDRENTTGSDNTDTEGS

[0346] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "BCL10-연관 자가면역 장애"는 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 자가면역 장애를 지칭한다.

[0347] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "BCL10-연관 염증성 장애"는 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 염증성 장애를 지칭한다.

[0348] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "BCL10-연관 암"은 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다.

[0349] 어구 "BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상"은 유전적 돌연변이(예를 들어, BCL10 도메인 및 융합 파트너를 포함하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 염색체 전위, 야생형 BCL10 단백질과 비교하여 적어도 하나의 아미노산의 결실을 포함하는 BCL10 단백질의 발현을 초래하는 BCL10 유전자에서의 돌연변이, 야생형 BCL10 단백질과 비교하여 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 BCL10 단백질의 발현을 초래하는 BCL10 유전자에서의 돌연변이, 야생형 BCL10 단백질과 비교하여 적어도 하나의 삽입된 아미노산을 갖는 BCL10 단백질의 발현을 초래하는 BCL10 유전자에서의 돌연변이, 세포에서 BCL10 단백질의 증가된 수준을 초래하는 유전자 복제 또는 세포에서 BCL10 단백질의 증가된 수준을 초래하는 조절 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에서의 돌연변이), 야생형 BCL10 단백질과 비교하여 BCL10 단백질에서 적어도 하나의 아미노산의 결실을 갖는 BCL10 단백질을 초래하는 BCL10 mRNA의 대안적인 스플라이싱된 버전 또는 (예를 들어, 대조군 비암성 세포와 비교하여) 이상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 포유동물 세포에서 야생형 BCL10 단백질의 증가된 발현(예를 들어, 증가된 수준)을 지칭한다. 예를 들어, BCL10 유전자, BCL10 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 BCL10 제1 부분 및 파트너 단백질의 제2 부분(즉, BCL10이 아님)을 함유하는 융합 단백질의 발현을 초래하는 유전자 또는 염색체 전위의 결과일 수 있다. 일부 예에서, BCL10 유전자, BCL10 단백질, 또는 동일한 것들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나의 BCL10 유전자의 다른 비-BCL10 유전자로의 유전자 전좌의 결과일 수 있다.

[0350] 인간 BCL10의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0351] 서열 번호: 12(UniParc 수탁 번호 UPI000012682F)

[0352] MEPTAPSLTEEDLTEVKKDALENLRVYLCEKIIAERHFDHLRAKKILSREDTEEISCRTS

[0353] SRKRAGKLLDYLQENPKGLDTLVESIRREKTQNFLIQKITDEVLKLRNIKLEHLKGLKCS

[0354] SCEPFPDGATNNLSRSNSDESNFSEKLRASTVMYHPEGESSTTPFFSTNSSLNLPVLEVG

[0355] RTENTIFSSTTLPRPGDPGAPPLPPDLQLEEEGTCANSSEMFLPLRSRTVSRQ

[0356] BCL10 유전자 또는 BCL10 단백질의 조절이상의 비-제한적인 예가 아래 표 B3에 나타나 있다.

[0357] [표 B3]

BCL10 단백질 아미노산 치환/삽입/결실		
아미노산 위치	비-제한적인 예시적인 돌연변이	비제한적인 예시적인 BCL10-연관 암
5	A5S[2]	림프종[2]
16	V16E[2]	림프종[2]
20	A20T[1]	생식 세포 종양[1]
31	K31E	림프종[2]
32	I32V[1]	림프종[1]
43	A43*[2]	림프종[2]
46	I46*[1]	T-ALL[1], 결장 암종[1]
49	R49G[1]	림프종[1]
52	T52I[1]	중피종[1]
55	I55*[1]	림프종[1]
57	C57R[2]	림프종[2]
58	R58G[1], R58*[1]	생식 세포 종양[1]
64	R64K[2]	림프종[2]
77	K77*[1]	림프종[1]
80	D80N	림프종[1]
91	T91*[1]	생식 세포 종양[1]
100	T100S[1]	림프종[1]
101	D101E[2]	림프종[2]
115	K115*[1]	림프종[1]
116-126	스플라이스 돌연변이[1]	림프종[1]
116-121	스플라이스 돌연변이[2]	림프종[2]
116-120	스플라이스 돌연변이[1]	중피종[1]
133	L133*[1]	림프종[1]
134	S134P[2]	림프종[2]
137	N137*[1]	림프종[1]
143	F143*[1]	림프종[1]
152	V152*[2]	림프종[2]
165	F165*[2]	림프종[2]
167	S167*[1]	림프종[1]
168	T168A[2]	림프종[2]
170-180	del S170-G180[1]	림프종[1]
175-181	del P175-G180[1]	림프종[1]
210	del 210[1]	림프종[1]
213	G213E	림프종[2]
218	S218F[1]	생식 세포 종양[1]
230	V230I[2]	림프종[2]
중지	중지->R	림프종[2]

[0358]

[0359] [1] Willis, 등 Cell 96.1 (1999): 35-45.

[0360] [2] Zhang, 등 Nature Genetics 22.1 (1999): 63-68.

[0361] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "MALT1 프로테아제 기질-연관 암"은 MALT1 프로테아제 기질과 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상와 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 기질-연관 암은 BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암, RelB-연관 암, 레그나제 1-연관 암, 로퀸-1-연관 암, HOIL1-연관 암, NIK 연관 암, LIMA1α-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 기질-연관 암은 BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본 단락에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질

또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0362] 인간 A20의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0363] 서열 번호: 13(UniParc 수탁 번호 UPI000000D92D)

[0364] MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQFCPQF

[0365] REIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMWGVQDTDL

[0366] VLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLKSQEFVETGLCYDTRNWNDEWDNLIKMASTDTP

[0367] MARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPA

[0368] QECYRYPIVLGYDSHHFVPLVTLKDSGPEIRAVPLVNRDRGRFEDLKVHFLTDPENEMKE

[0369] KLLKEYLMVIEIPVQGWDHGTTHLINAAKLDEANLPKEINLVDDYFELVQHEYKKWQENS

[0370] EQGRREGHAQNPMEPSVPQLSLMDVKCETPNCPFFMSVNTQPLCHECSERRQKNQNKLPK

[0371] LNSKPGPEGLPGMALGASRGEAYEPLAWNPEESTGGPHSAPPTAPSPFLFSETTAMKCRS

[0372] PGCPFTLNVQHNGFCERCHNARQLHASHAPDHTRHLDPGKCQACLQDVTRTFNGICSTCF

[0373] KRTTAEASSSLSTSLPPSCHQRSKSDPSRLVRSPSPHSCHRAGNDAPAGCLSQAARTPGD

[0374] RTGTSKCRKAGCVYFGTPENKGFCTLCFIEYRENKHFAAASGKVSPTASRFQNTIPCLGR

[0375] ECGTLGSTMFEGYCQKCFIEAQNQRFHEAKRTEEQLRSSQRRDVPRTTQSTSRPKCARAS

[0376] CKNILACRSEELCMECQHPNQRMGPGAHRGEPAPEDPPKQRCRAPACDHFGNAKCNGYCN

[0377] ECFQFKQMYG

[0378] A20 유전자 또는 A20 단백질의 조절이상의 비-제한적인 예가 아래 표 B4에 나타나 있다.

[0379] [표 B4]

[0380]

A20 단백질 아미노산 치환/삽입/결실		
아미노산 위치	비-제한적인 예시적인 돌연변이	비제한적인 예시적인 A20-연관 암
100	D100*[2]	림프절외 변연부 림프종[2]
162	R162*[2]	결절 변연부 림프종[2]
183	R183X[1]	림프종[1]
271	R271X[1]	림프종[1]
278	R278*[2]	결절 변연부 림프종[2]
288	V288*[2]	비장 변연부 림프종[2]
491	H491*[2]	결절 변연부 림프종[2]
633	E633*[2]	림프절외 변연부 림프종[2]

[0381] [1] Johansson 등 Oncotarget 7.38 (2016): 62627.

[0382] [2] Novak, 등 Blood 113.20 (2009): 4918-4921.

[0383] 인간 CYLD의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0384] 서열 번호: 14(UniParc 수탁 번호 UPI0000073A15)

[0385] MSSGLWSQEKVTSPYWEERIFYLLLQECSVTDKQTQKLLKVPKGSIGQYIQDRSVGHSRI

[0386] PSAKGKKNQIGLKILEQPHAVLFVDEKDVVEINEKFTELLLAITNCEERFSLFKNRNRLS

[0387] KGLQIDVGCPVKVQLRSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIFFGVELLEEGRGQGFTDGV

[0388] YQGKQLFQCDEDCGVFVALDKLELIEDDDTALESDYAGPGDTMQVELPPLEINSRVSLKV

[0389] GETIESGTVIFCDVLPGKESLGYFVGVDMDNPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTILLHIN

[0390] DIIPALSESVTQERRPPKLAFMSRGVGDKGSSSHNKPKATGSTSDPGNRNRSELFYTLNG

[0391] SSVDSQPQSKSKNTWYIDEVAEDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPPVNSLTTENRFHSLP

[0392] FSLTKMPNTNGSIGHSPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPPLAMPPGNSHGLEVGSLAEVKE

[0393] NPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDGTFRGTRYFTCALKKALFVKLKSCR

[0394] PDSRFASLQPVSNQIERCNSLAFGGYLSEVVEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQGHYNS

[0395] CYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIM

[0396] KLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFME

[0397] KNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDL

[0398] LEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSL

[0399] PKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNG

[0400] FNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK

[0401] CYLD 유전자 또는 CYLD 단백질 조절이상의 비-제한적인 예는 예를 들어, 문헌[Massoumi, Future Oncology 7.2 (2011): 285-297], 문헌[Alameda, J. P., 등, Oncogene 29.50 (2010): 6522-6532], 문헌[Williams, 등, Modern Pathology (2020): 1-13] 및 문헌[Courtois 및 Gilmore. Oncogene 25.51 (2006): 6831-6843]에서 찾을 수 있다.

[0402] 인간 RelB의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0403] 서열 번호: 15(UniParc 수탁 번호 UPI00000012B7)

[0404] MLRSGPASGPSVPTGRAMPSRRVARPPAAPELGALGSPDLSSLSLAVSRSTDELEIIDEY

[0405] IKENGFGLDGGQPGPGEGLPRLVSRGAASLSTVTLGPVAPPATPPPWGCPLGRLVSPAPG

[0406] PGPQPHLVITEQPKQRGMRFRYECEGRSAGSILGESSTEASKTLPAIELRDCGGLREVEV

[0407] TACLVWKDWPHRVHPHSLVGKDCTDGICRVRLRPHVSPRHSFNNLGIQCVRKKEIEAAIE

[0408] RKIQLGIDPYNAGSLKNHQEVDMNVVRICFQASYRDQQGQMRRMDPVLSEPVYDKKSTNT

[0409] SELRICRINKESGPCTGGEELYLLCDKVQKEDISVVFSRASWEGRADFSQADVHRQIAIV

[0410] FKTPPYEDLEIVEPVTVNVFLQRLTDGVCSEPLPFTYLPRDHDSYGVDKKRKRGMPDVLG

[0411] ELNSSDPHGIESKRRKKKPAILDHFLPNHGSGPFLPPSALLPDPDFFSGTVSLPGLEPPG

[0412] GPDLLDDGFAYDPTAPTLFTMLDLLPPAPPHASAVVCSGGAGAVVGETPGPEPLTLDSYQ

[0413] APGPGDGGTASLVGSNMFPNHYREAAFGGGLLSPGPEAT

[0414] 인간 레그나제 1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0415] 서열 번호: 16(UniParc 수탁 번호 UPI000004D30E)

[0416] MSGPCGEKPVLEASPTMSLWEFEDSHSRQGTPRPGQELAAEEASALELQMKVDFFRKLGY

[0417] SSTEIHSVLQKLGVQADTNTVLGELVKHGTATERERQTSPDPCPQLPLVPRGGGTPKAPN

[0418] LEPPLPEEEKEGSDLRPVVIDGSNVAMSHGNKEVFSCRGILLAVNWFLERGHTDITVFVP

[0419] SWRKEQPRPDVPITDQHILRELEKKKILVFTPSRRVGGKRVVCYDDRFIVKLAYESDGIV

[0420] VSNDTYRDLQGERQEWKRFIEERLLMYSFVNDKFMPPDDPLGRHGPSLDNFLRKKPLTLE

[0421] HRKQPCPYGRKCTYGIKCRFFHPERPSCPQRSVADELRANALLSPPRAPSKDKNGRRPSP

[0422] SSQSSSLLTESEQCSLDGKKLGAQASPGSRQEGLTQTYAPSGRSLAPSGGSGSSFGPTDW

[0423] LPQTLDSLPYVSQDCLDSGIGSLESQMSELWGVRGGGPGEPGPPRAPYTGYSPYGSELPA

[0424] TAAFSAFGRAMGAGHFSVPADYPPAPPAFPPREYWSEPYPLPPPTSVLQEPPVQSPGAGR

[0425] SPWGRAGSLAKEQASVYTKLCGVFPPHLVEAVMGRFPQLLDPQQLAAEILSYKSQHPSE

[0426] 인간 로퀸-1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0427] 서열 번호: 17(UniParc 수탁 번호 UPI00001D7DA8)

[0428] MPVQAPQWTDFLSCPICTQTFDETIRKPISLGCGHTVCKMCLNKLHRKACPFDQTTINTD

[0429] IELLPVNSALLQLVGAQVPEQQPITLCSGVEDTKHYEEAKKCVEELALYLKPLSSARGVG

[0430] LNSTTQSVLSRPMQRKLVTLVHCQLVEEEGRIRAMRAARSLGERTVTELILQHQNPQQLS

[0431] SNLWAAVRARGCQFLGPAMQEEALKLVLLALEDGSALSRKVLVLFVVQRLEPRFPQASKT

[0432] SIGHVVQLLYRASCFKVTKRDEDSSLMQLKEEFRTYEALRREHDSQIVQIAMEAGLRIAP

[0433] DQWSSLLYGDQSHKSHMQSIIDKLQTPASFAQSVQELTIALQRTGDPANLNRLRPHLELL

[0434] ANIDPSPDAPPPTWEQLENGLVAVRTVVHGLVDYIQNHSKKGADQQQPPQHSKYKTYMCR

[0435] DMKQRGGCPRGASCTFAHSQEELEKFRKMNKRLVPRRPLSASLGQLNEVGLPSAAILPDE

[0436] GAVDLPSRKPPALPNGIVSTGNTVTQLIPRGTDPSYDSSLKPGKIDHLSSSAPGSPPDLL

[0437] ESVPKSISALPVNPHSIPPRGPADLPPMPVTKPLQMVPRGSQLYPAQQTDVYYQDPRGAA

[0438] PPFEPAPYQQGMYYTPPPQCVSRFVRPPPSAPEPAPPYLDHYPPYLQERVVNSQYGTQPQ

[0439] QYPPIYPSHYDGRRVYPAPSYTREEIFRESPIPIEIPPAAVPSYVPESRERYQQIESYYP

[0440] VAPHPTQIRPSYLREPPYSRLPPPPQPHPSLDELHRRRKEIMAQLEERKVISPPPFAPSP

[0441] TLPPTFHPEEFLDEDLKVAGKYKGNDYSQYSPWSCDTIGSYIGTKDAKPKDVVAAGSVEM

[0442] MNVESKGMRDQRLDLQRRAAETSDDDLIPFGDRPTVSRFGAISRTSKTIYQGAGPMQAMA

[0443] PQGAPTKSINISDYSPYGTHGGWGASPYSPHQNIPSQGHFSERERISMSEVASHGKPLPS

[0444] AEREQLRLELQQLNHQISQQTQLRGLEAVSNRLVLQREANTLAGQSQPPPPPPPKWPGMI

[0445] SSEQLSLELHQVEREIGKRTRELSMENQCSLDMKSKLNTSKQAENGQPEPQNKVPAEDLT

[0446] LTFSDVPNGSALTQENISLLSNKTSSLNLSEDPEGGGDNNDSQRSGVTPSSAP

[0447] 인간 HOIL1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0448] 서열 번호: 18(UniParc 수탁 번호 UPI000006F045)

[0449] MDEKTKKAEEMALSLTRAVAGGDEQVAMKCAIWLAEQRVPLSVQLKPEVSPTQDIRLWVS

[0450] VEDAQMHTVTIWLTVRPDMTVASLKDMVFLDYGFPPVLQQWVIGQRLARDQETLHSHGVR

[0451] QNGDSAYLYLLSARNTSLNPQELQRERQLRMLEDLGFKDLTLQPRGPLEPGPPKPGVPQE

[0452] PGRGQPDAVPEPPPVGWQCPGCTFINKPTRPGCEMCCRARPEAYQVPASYQPDEEERARL

[0453] AGEEEALRQYQQRKQQQQEGNYLQHVQLDQRSLVLNTEPAECPVCYSVLAPGEAVVLREC

[0454] LHTFCRECLQGTIRNSQEAEVSCPFIDNTYSCSGKLLEREIKALLTPEDYQRFLDLGISI

[0455] AENRSAFSYHCKTPDCKGWCFFEDDVNEFTCPVCFHVNCLLCKAIHEQMNCKEYQEDLAL

[0456] RAQNDVAARQTTEMLKVMLQQGEAMRCPQCQIVVQKKDGCDWIRCTVCHTEICWVTKGPR

[0457] WGPGGPGDTSGGCRCRVNGIPCHPSCQNCH

[0458] 인간 NIK의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0459] 서열 번호: 19(UniParc 수탁 번호 UPI0000074220)

[0460] MAVMEMACPGAPGSAVGQQKELPKAKEKTPPLGKKQSSVYKLEAVEKSPVFCGKWEILND

[0461] VITKGTAKEGSEAGPAAISIIAQAECENSQEFSPTFSERIFIAGSKQYSQSESLDQIPNN

[0462] VAHATEGKMARVCWKGKRRSKARKKRKKKSSKSLAHAGVALAKPLPRTPEQESCTIPVQE

[0463] DESPLGAPYVRNTPQFTKPLKEPGLGQLCFKQLGEGLRPALPRSELHKLISPLQCLNHVW

[0464] KLHHPQDGGPLPLPTHPFPYSRLPHPFPFHPLQPWKPHPLESFLGKLACVDSQKPLPDPH

[0465] LSKLACVDSPKPLPGPHLEPSCLSRGAHEKFSVEEYLVHALQGSVSSGQAHSLTSLAKTW

[0466] AARGSRSREPSPKTEDNEGVLLTEKLKPVDYEYREEVHWATHQLRLGRGSFGEVHRMEDK

[0467] QTGFQCAVKKVRLEVFRAEELMACAGLTSPRIVPLYGAVREGPWVNIFMELLEGGSLGQL

[0468] VKEQGCLPEDRALYYLGQALEGLEYLHSRRILHGDVKADNVLLSSDGSHAALCDFGHAVC

[0469] LQPDGLGKSLLTGDYIPGTETHMAPEVVLGRSCDAKVDVWSSCCMMLHMLNGCHPWTQFF

[0470] RGPLCLKIASEPPPVREIPPSCAPLTAQAIQEGLRKEPIHRVSAAELGGKVNRALQQVGG

[0471] LKSPWRGEYKEPRHPPPNQANYHQTLHAQPRELSPRAPGPRPAEETTGRAPKLQPPLPPE

[0472] PPEPNKSPPLTLSKEESGMWEPLPLSSLEPAPARNPSSPERKATVPEQELQQLEIELFLN

[0473] SLSQPFSLEEQEQILSCLSIDSLSLSDDSEKNPSKASQSSRDTLSSGVHSWSSQAEARSS

[0474] SWNMVLARGRPTDTPSYFNGVKVQIQSLNGEHLHIREFHRVKVGDIATGISSQIPAAAFS

[0475] LVTKDGQPVRYDMEVPDSGIDLQCTLAPDGSFAWSWRVKHGQLENRP

[0476] 인간 LIMA1α의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0477] 서열 번호: 20(UniParc 수탁 번호 UPI000002A906)

[0478] MENCLGESRHEVEKSEISENTDASGKIEKYNVPLNRLKMMFEKGEPTQTKILRAQSRSAS

[0479] GRKISENSYSLDDLEIGPGQLSSSTFDSEKNESRRNLELPRLSETSIKDRMAKYQAAVSK

[0480] QSSSTNYTNELKASGGEIKIHKMEQKENVPPGPEVCITHQEGEKISANENSLAVRSTPAE

[0481] DDSRDSQVKSEVQQPVHPKPLSPDSRASSLSESSPPKAMKKFQAPARETCVECQKTVYPM

[0482] ERLLANQQVFHISCFRCSYCNNKLSLGTYASLHGRIYCKPHFNQLFKSKGNYDEGFGHRP

[0483] HKDLWASKNENEEILERPAQLANARETPHSPGVEDAPIAKVGVLAASMEAKASSQQEKED

[0484] KPAETKKLRIAWPPPTELGSSGSALEEGIKMSKPKWPPEDEISKPEVPEDVDLDLKKLRR

[0485] SSSLKERSRPFTVAASFQSTSVKSPKTVSPPIRKGWSMSEQSEESVGGRVAERKQVENAK

[0486] ASKKNGNVGKTTWQNKESKGETGKRSKEGHSLEMENENLVENGADSDEDDNSFLKQQSPQ

[0487] EPKSLNWSSFVDNTFAEEFTTQNQKSQDVELWEGEVVKELSVEEQIKRNRYYDEDEDEE

[0488] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암"은 CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 TAK1-연관 암, TRAF6-연관 암, TAB1-연관 암, TAB2-연관 암, TAB3-연관 암, MKK7-연관 암, IKKα-연관 암, IKKβ-연관 암, IKKɣ-연관 암, IkBα-연관 암, p50-연관 암, p65(RelA)-연관 암, c-Rel-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 IKKɣ-연관 암이다. 본 단락에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는

활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0489] 인간 TAK1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0490] 서열 번호: 21(UniParc 수탁 번호 UPI000012EAD6)

[0491] MSTASAASSSSSSSAGEMIEAPSQVLNFEEIDYKEIEVEEVVGRGAFGVVCKAKWRAKDV

[0492] AIKQIESESERKAFIVELRQLSRVNHPNIVKLYGACLNPVCLVMEYAEGGSLYNVLHGAE

[0493] PLPYYTAAHAMSWCLQCSQGVAYLHSMQPKALIHRDLKPPNLLLVAGGTVLKICDFGTAC

[0494] DIQTHMTNNKGSAAWMAPEVFEGSNYSEKCDVFSWGIILWEVITRRKPFDEIGGPAFRIM

[0495] WAVHNGTRPPLIKNLPKPIESLMTRCWSKDPSQRPSMEEIVKIMTHLMRYFPGADEPLQY

[0496] PCQYSDEGQSNSATSTGSFMDIASTNTSNKSDTNMEQVPATNDTIKRLESKLLKNQAKQQ

[0497] SESGRLSLGASRGSSVESLPPTSEGKRMSADMSEIEARIAATTAYSKPKRGHRKTASFGN

[0498] ILDVPEIVISGNGQPRRRSIQDLTVTGTEPGQVSSRSSSPSVRMITTSGPTSEKPTRSHP

[0499] WTPDDSTDTNGSDNSIPMAYLTLDHQLQPLAPCPNSKESMAVFEQHCKMAQEYMKVQTEI

[0500] ALLLQRKQELVAELDQDEKDQQNTSRLVQEHKKLLDENKSLSTYYQQCKKQLEVIRSQQQ

[0501] KRQGTS

[0502] 인간 TRAF6의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0503] 서열 번호: 22(UniParc 수탁 번호 UPI000000D924)

[0504] MSLLNCENSCGSSQSESDCCVAMASSCSAVTKDDSVGGTASTGNLSSSFMEEIQGYDVEF

[0505] DPPLESKYECPICLMALREAVQTPCGHRFCKACIIKSIRDAGHKCPVDNEILLENQLFPD

[0506] NFAKREILSLMVKCPNEGCLHKMELRHLEDHQAHCEFALMDCPQCQRPFQKFHINIHILK

[0507] DCPRRQVSCDNCAASMAFEDKEIHDQNCPLANVICEYCNTILIREQMPNHYDLDCPTAPI

[0508] PCTFSTFGCHEKMQRNHLARHLQENTQSHMRMLAQAVHSLSVIPDSGYISEVRNFQETIH

[0509] QLEGRLVRQDHQIRELTAKMETQSMYVSELKRTIRTLEDKVAEIEAQQCNGIYIWKIGNF

[0510] GMHLKCQEEEKPVVIHSPGFYTGKPGYKLCMRLHLQLPTAQRCANYISLFVHTMQGEYDS

[0511] HLPWPFQGTIRLTILDQSEAPVRQNHEEIMDAKPELLAFQRPTIPRNPKGFGYVTFMHLE

[0512] ALRQRTFIKDDTLLVRCEVSTRFDMGSLRREGFQPRSTDAGV

[0513] 인간 TAB1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0514] 서열 번호: 23(UniParc 수탁 번호 UPI0000136861)

[0515] MAAQRRSLLQSEQQPSWTDDLPLCHLSGVGSASNRSYSADGKGTESHPPEDSWLKFRSEN

[0516] NCFLYGVFNGYDGNRVTNFVAQRLSAELLLGQLNAEHAEADVRRVLLQAFDVVERSFLES

[0517] IDDALAEKASLQSQLPEGVPQHQLPPQYQKILERLKTLEREISGGAMAVVAVLLNNKLYV

[0518] ANVGTNRALLCKSTVDGLQVTQLNVDHTTENEDELFRLSQLGLDAGKIKQVGIICGQEST

[0519] RRIGDYKVKYGYTDIDLLSAAKSKPIIAEPEIHGAQPLDGVTGFLVLMSEGLYKALEAAH

[0520] GPGQANQEIAAMIDTEFAKQTSLDAVAQAVVDRVKRIHSDTFASGGERARFCPRHEDMTL

[0521] LVRNFGYPLGEMSQPTPSPAPAAGGRVYPVSVPYSSAQSTSKTSVTLSLVMPSQGQMVNG

[0522] AHSASTLDEATPTLTNQSPTLTLQSTNTHTQSSSSSSDGGLFRSRPAHSLPPGEDGRVEP

[0523] YVDFAEFYRLWSVDHGEQSVVTAP

[0524] 인간 TAB2의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0525] 서열 번호: 24(UniParc 수탁 번호 UPI0000073C75)

[0526] MAQGSHQIDFQVLHDLRQKFPEVPEVVVSRCMLQNNNNLDACCAVLSQESTRYLYGEGDL

[0527] NFSDDSGISGLRNHMTSLNLDLQSQNIYHHGREGSRMNGSRTLTHSISDGQLQGGQSNSE

[0528] LFQQEPQTAPAQVPQGFNVFGMSSSSGASNSAPHLGFHLGSKGTSSLSQQTPRFNPIMVT

[0529] LAPNIQTGRNTPTSLHIHGVPPPVLNSPQGNSIYIRPYITTPGGTTRQTQQHSGWVSQFN

[0530] PMNPQQVYQPSQPGPWTTCPASNPLSHTSSQQPNQQGHQTSHVYMPISSPTTSQPPTIHS

[0531] SGSSQSSAHSQYNIQNISTGPRKNQIEIKLEPPQRNNSSKLRSSGPRTSSTSSSVNSQTL

[0532] NRNQPTVYIAASPPNTDELMSRSQPKVYISANAATGDEQVMRNQPTLFISTNSGASAASR

[0533] NMSGQVSMGPAFIHHHPPKSRAIGNNSATSPRVVVTQPNTKYTFKITVSPNKPPAVSPGV

[0534] VSPTFELTNLLNHPDHYVETENIQHLTDPTLAHVDRISETRKLSMGSDDAAYTQALLVHQ

[0535] KARMERLQRELEIQKKKLDKLKSEVNEMENNLTRRRLKRSNSISQIPSLEEMQQLRSCNR

[0536] QLQIDIDCLTKEIDLFQARGPHFNPSAIHNFYDNIGFVGPVPPKPKDQRSIIKTPKTQDT

[0537] EDDEGAQWNCTACTFLNHPALIRCEQCEMPRHF

[0538] 인간 TAB3의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0539] 서열 번호: 25(UniParc 수탁 번호 UPI0000071648)

[0540] MAQSSPQLDIQVLHDLRQRFPEIPEGVVSQCMLQNNNNLEACCRALSQESSKYLYMEYHS

[0541] PDDNRMNRNRLLHINLGIHSPSSYHPGDGAQLNGGRTLVHSSSDGHIDPQHAAGKQLICL

[0542] VQEPHSAPAVVAATPNYNPFFMNEQNRSAATPPSQPPQQPSSMQTGMNPSAMQGPSPPPP

[0543] PPSYMHIPRYSTNPITVTVSQNLPSGQTVPRALQILPQIPSNLYGSPGSIYIRQTSQSSS

[0544] GRQTPQSTPWQSSPQGPVPHYSQRPLPVYPHQQNYQPSQYSPKQQQIPQSAYHSPPPSQC

[0545] PSPFSSPQHQVQPSQLGHIFMPPSPSTTPPHPYQQGPPSYQKQGSHSVAYLPYTASSLSK

[0546] GSMKKIEITVEPSQRPGTAINRSPSPISNQPSPRNQHSLYTATTPPSSSPSRGISSQPKP

[0547] PFSVNPVYITYTQPTGPSCTPSPSPRVIPNPTTVFKITVGRATTENLLNLVDQEERSAAP

[0548] EPIQPISVIPGSGGEKGSHKYQRSSSSGSDDYAYTQALLLHQRARMERLAKQLKLEKEEL

[0549] ERLKSEVNGMEHDLMQRRLRRVSCTTAIPTPEEMTRLRSMNRQLQINVDCTLKEVDLLQS

[0550] RGNFDPKAMNNFYDNIEPGPVVPPKPSKKDSSDPCTIERKARRISVTSKVQADIHDTQAA

[0551] AADEHRTGSTQSPRTQPRDEDYEGAPWNCDSCTFLNHPALNRCEQCEMPRYT

[0552] 인간 MKK7의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0553] 서열 번호: 26(UniParc 수탁 번호 UPI000012F494)

[0554] MAASSLEQKLSRLEAKLKQENREARRRIDLNLDISPQRPRPTLQLPLANDGGSRSPSSES

[0555] SPQHPTPPARPRHMLGLPSTLFTPRSMESIEIDQKLQEIMKQTGYLTIGGQRYQAEINDL

[0556] ENLGEMGSGTCGQVWKMRFRKTGHVIAVKQMRRSGNKEENKRILMDLDVVLKSHDCPYIV

[0557] QCFGTFITNTDVFIAMELMGTCAEKLKKRMQGPIPERILGKMTVAIVKALYYLKEKHGVI

[0558] HRDVKPSNILLDERGQIKLCDFGISGRLVDSKAKTRSAGCAAYMAPERIDPPDPTKPDYD

[0559] IRADVWSLGISLVELATGQFPYKNCKTDFEVLTKVLQEEPPLLPGHMGFSGDFQSFVKDC

[0560] LTKDHRKRPKYNKLLEHSFIKRYETLEVDVASWFKDVMAKTESPRTSGVLSQPHLPFFR

[0561] 인간 IKKα의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0562] 서열 번호: 27(UniParc 수탁 번호 UPI000013D6C7)

[0563] MERPPGLRPGAGGPWEMRERLGTGGFGNVCLYQHRELDLKIAIKSCRLELSTKNRERWCH

[0564] EIQIMKKLNHANVVKACDVPEELNILIHDVPLLAMEYCSGGDLRKLLNKPENCCGLKESQ

[0565] ILSLLSDIGSGIRYLHENKIIHRDLKPENIVLQDVGGKIIHKIIDLGYAKDVDQGSLCTS

[0566] FVGTLQYLAPELFENKPYTATVDYWSFGTMVFECIAGYRPFLHHLQPFTWHEKIKKKDPK

[0567] CIFACEEMSGEVRFSSHLPQPNSLCSLVVEPMENWLQLMLNWDPQQRGGPVDLTLKQPRC

[0568] FVLMDHILNLKIVHILNMTSAKIISFLLPPDESLHSLQSRIERETGINTGSQELLSETGI

[0569] SLDPRKPASQCVLDGVRGCDSYMVYLFDKSKTVYEGPFASRSLSDCVNYIVQDSKIQLPI

[0570] IQLRKVWAEAVHYVSGLKEDYSRLFQGQRAAMLSLLRYNANLTKMKNTLISASQQLKAKL

[0571] EFFHKSIQLDLERYSEQMTYGISSEKMLKAWKEMEEKAIHYAEVGVIGYLEDQIMSLHAE

[0572] IMELQKSPYGRRQGDLMESLEQRAIDLYKQLKHRPSDHSYSDSTEMVKIIVHTVQSQDRV

[0573] LKELFGHLSKLLGCKQKIIDLLPKVEVALSNIKEADNTVMFMQGKRQKEIWHLLKIACTQ

[0574] SSARSLVGSSLEGAVTPQTSAWLPPTSAEHDHSLSCVVTPQDGETSAQMIEENLNCLGHL

[0575] STIIHEANEEQGNSMMNLDWSWLTE

[0576] 인간 IKKβ의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0577] 서열 번호: 28(UniParc 수탁 번호 UPI0000033729)

[0578] MSWSPSLTTQTCGAWEMKERLGTGGFGNVIRWHNQETGEQIAIKQCRQELSPRNRERWCL

[0579] EIQIMRRLTHPNVVAARDVPEGMQNLAPNDLPLLAMEYCQGGDLRKYLNQFENCCGLREG

[0580] AILTLLSDIASALRYLHENRIIHRDLKPENIVLQQGEQRLIHKIIDLGYAKELDQGSLCT

[0581] SFVGTLQYLAPELLEQQKYTVTVDYWSFGTLAFECITGFRPFLPNWQPVQWHSKVRQKSE

[0582] VDIVVSEDLNGTVKFSSSLPYPNNLNSVLAERLEKWLQLMLMWHPRQRGTDPTYGPNGCF

[0583] KALDDILNLKLVHILNMVTGTIHTYPVTEDESLQSLKARIQQDTGIPEEDQELLQEAGLA

[0584] LIPDKPATQCISDGKLNEGHTLDMDLVFLFDNSKITYETQISPRPQPESVSCILQEPKRN

[0585] LAFFQLRKVWGQVWHSIQTLKEDCNRLQQGQRAAMMNLLRNNSCLSKMKNSMASMSQQLK

[0586] AKLDFFKTSIQIDLEKYSEQTEFGITSDKLLLAWREMEQAVELCGRENEVKLLVERMMAL

[0587] QTDIVDLQRSPMGRKQGGTLDDLEEQARELYRRLREKPRDQRTEGDSQEMVRLLLQAIQS

[0588] FEKKVRVIYTQLSKTVVCKQKALELLPKVEEVVSLMNEDEKTVVRLQEKRQKELWNLLKI

[0589] ACSKVRGPVSGSPDSMNASRLSQPGQLMSQPSTASNSLPEPAKKSEELVAEAHNLCTLLE

[0590] NAIQDTVREQDQSFTALDWSWLQTEEEEHSCLEQAS

[0591] 인간 IKKγ의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0592] 서열 번호: 29(UniParc 수탁 번호 UPI0000000CC4)

[0593] MNRHLWKSQLCEMVQPSGGPAADQDVLGEESPLGKPAMLHLPSEQGAPETLQRCLEENQE

[0594] LRDAIRQSNQILRERCEELLHFQASQREEKEFLMCKFQEARKLVERLGLEKLDLKRQKEQ

[0595] ALREVEHLKRCQQQMAEDKASVKAQVTSLLGELQESQSRLEAATKECQALEGRARAASEQ

[0596] ARQLESEREALQQQHSVQVDQLRMQGQSVEAALRMERQAASEEKRKLAQLQVAYHQLFQE

[0597] YDNHIKSSVVGSERKRGMQLEDLKQQLQQAEEALVAKQEVIDKLKEEAEQHKIVMETVPV

[0598] LKAQADIYKADFQAERQAREKLAEKKELLQEQLEQLQREYSKLKASCQESARIEDMRKRH

[0599] VEVSQAPLPPAPAYLSSPLALPSQRRSPPEEPPDFCCPKCQYQAPDMDTLQIHVMECIE

[0600] IKKγ 유전자 또는 IKKγ 단백질의 조절이상에 대한 비-제한적인 예는 예를 들어, 문헌[Courtois 및 Gilmore, Oncogene 25.51 (2006): 6831-6843]에 기재되어 있다.

[0601] 인간 IkBα의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0602] 서열 번호: 30(UniParc 수탁 번호 UPI000004F0A9)

[0603] MFQAAERPQEWAMEGPRDGLKKERLLDDRHDSGLDSMKDEEYEQMVKELQEIRLEPQEVP

[0604] RGSEPWKQQLTEDGDSFLHLAIIHEEKALTMEVIRQVKGDLAFLNFQNNLQQTPLHLAVI

[0605] TNQPEIAEALLGAGCDPELRDFRGNTPLHLACEQGCLASVGVLTQSCTTPHLHSILKATN

[0606] YNGHTCLHLASIHGYLGIVELLVSLGADVNAQEPCNGRTALHLAVDLQNPDLVSLLLKCG

[0607] ADVNRVTYQGYSPYQLTWGRPSTRIQQQLGQLTLENLQMLPESEDEESYDTESEFTEFTE

[0608] DELPYDDCVFGGQRLTL

[0609] p50으로 처리되는 인간 p105의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0610] 서열 번호: 31(UniParc 수탁 번호 UPI000000D917)

[0611] MAEDDPYLGRPEQMFHLDPSLTHTIFNPEVFQPQMALPTDGPYLQILEQPKQRGFRFRYV

[0612] CEGPSHGGLPGASSEKNKKSYPQVKICNYVGPAKVIVQLVTNGKNIHLHAHSLVGKHCED

[0613] GICTVTAGPKDMVVGFANLGILHVTKKKVFETLEARMTEACIRGYNPGLLVHPDLAYLQA

[0614] EGGGDRQLGDREKELIRQAALQQTKEMDLSVVRLMFTAFLPDSTGSFTRRLEPVVSDAIY

[0615] DSKAPNASNLKIVRMDRTAGCVTGGEEIYLLCDKVQKDDIQIRFYEEEENGGVWEGFGDF

[0616] SPTDVHRQFAIVFKTPKYKDINITKPASVFVQLRRKSDLETSEPKPFLYYPEIKDKEEVQ

[0617] RKRQKLMPNFSDSFGGGSGAGAGGGGMFGSGGGGGGTGSTGPGYSFPHYGFPTYGGITFH

[0618] PGTTKSNAGMKHGTMDTESKKDPEGCDKSDDKNTVNLFGKVIETTEQDQEPSEATVGNGE

[0619] VTLTYATGTKEESAGVQDNLFLEKAMQLAKRHANALFDYAVTGDVKMLLAVQRHLTAVQD

[0620] ENGDSVLHLAIIHLHSQLVRDLLEVTSGLISDDIINMRNDLYQTPLHLAVITKQEDVVED

[0621] LLRAGADLSLLDRLGNSVLHLAAKEGHDKVLSILLKHKKAALLLDHPNGDGLNAIHLAMM

[0622] SNSLPCLLLLVAAGADVNAQEQKSGRTALHLAVEHDNISLAGCLLLEGDAHVDSTTYDGT

[0623] TPLHIAAGRGSTRLAALLKAAGADPLVENFEPLYDLDDSWENAGEDEGVVPGTTPLDMAT

[0624] SWQVFDILNGKPYEPEFTSDDLLAQGDMKQLAEDVKLQLYKLLEIPDPDKNWATLAQKLG

[0625] LGILNNAFRLSPAPSKTLMDNYEVSGGTVRELVEALRQMGYTEAIEVIQAASSPVKTTSQ

[0626] AHSLPLSPASTRQQIDELRDSDSVCDSGVETSFRKLSFTESLTSGASLLTLNKMPHDYGQ

[0627] EGPLEGKI

[0628] 인간 p65의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0629] 서열 번호: 32(UniParc 수탁 번호 UPI000013ED68)

[0630] MDELFPLIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGERSTDTTKTHPT

[0631] IKINGYTGPGTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAELCPDRCIHSFQNLGIQC

[0632] VKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQVTVRDPSGRPLRLPPVLS

[0633] HPIFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSCLGGDEIFLLCDKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFS

[0634] QADVHRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEE

[0635] KRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQPYPFTSSLSTINY

[0636] DEFPTMVFPSGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQA

[0637] VAPPAPKPTQAGEGTLSEALLQLQFDDEDLGALLGNSTDPAVFTDLASVDNSEFQQLLNQ

[0638] GIPVAPHTTEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADM

[0639] DFSALLSQISS

[0640] 인간 c-Rel의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0641] 서열 번호: 33(UniParc 수탁 번호 UPI000013367B)

[0642] MASGAYNPYIEIIEQPRQRGMRFRYKCEGRSAGSIPGEHSTDNNRTYPSIQIMNYYGKGK

[0643] VRITLVTKNDPYKPHPHDLVGKDCRDGYYEAEFGQERRPLFFQNLGIRCVKKKEVKEAII

[0644] TRIKAGINPFNVPEKQLNDIEDCDLNVVRLCFQVFLPDEHGNLTTALPPVVSNPIYDNRA

[0645] PNTAELRICRVNKNCGSVRGGDEIFLLCDKVQKDDIEVRFVLNDWEAKGIFSQADVHRQV

[0646] AIVFKTPPYCKAITEPVTVKMQLRRPSDQEVSESMDFRYLPDEKDTYGNKAKKQKTTLLF

[0647] QKLCQDHVETGFRHVDQDGLELLTSGDPPTLASQSAGITVNFPERPRPGLLGSIGEGRYF

[0648] KKEPNLFSHDAVVREMPTGVSSQAESYYPSPGPISSGLSHHASMAPLPSSSWSSVAHPTP

[0649] RSGNTNPLSSFSTRTLPSNSQGIPPFLRIPVGNDLNASNACIYNNADDIVGMEASSMPSA

[0650] DLYGISDPNMLSNCSVNMMTTSSDSMGETDNPRLLSMNLENPSCNSVLDPRDLRQLHQMS

[0651] SSSMSAGANSNTTVFVSQSDAFEGSDFSCADNSMINESGPSNSTNPNSHGFVQDSQYSGI

[0652] GSMQNEQLSDSFPYEFFQV

[0653] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암"은 CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 유전자, 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 일부 실시양태에서 CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 JNK1-연관 암, JNK2-연관 암, JNK3-연관 암, MYD88 전사 인자-연관 암, AP-1 전사 인자-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 본 단락에 기재된 특정 유전자 또는 단백질과 "연관된" 암은 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상(예를 들어, 본원에 기재된 특정 유전자, 특정 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 임의의 유형의 조절이상)과 연관되거나 이를 갖는 암을 지칭한다. 이러한 암의 비-제한적인 예는 본원에 기재되어 있다.

[0654] 인간 JNK1의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0655] 서열 번호: 34(UniParc 수탁 번호 UPI000012F17A)

[0656] MSRSKRDNNFYSVEIGDSTFTVLKRYQNLKPIGSGAQGIVCAAYDAILERNVAIKKLSRP

[0657] FQNQTHAKRAYRELVLMKCVNHKNIIGLLNVFTPQKSLEEFQDVYIVMELMDANLCQVIQ

[0658] MELDHERMSYLLYQMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVKSDCTLKILDFGLARTAGTSF

[0659] MMTPYVVTRYYRAPEVILGMGYKENVDLWSVGCIMGEMVCHKILFPGRDYIDQWNKVIEQ

[0660] LGTPCPEFMKKLQPTVRTYVENRPKYAGYSFEKLFPDVLFPADSEHNKLKASQARDLLSK

[0661] MLVIDASKRISVDEALQHPYINVWYDPSEAEAPPPKIPDKQLDEREHTIEEWKELIYKEV

[0662] MDLEERTKNGVIRGQPSPLGAAVINGSQHPSSSSSVNDVSSMSTDPTLASDTDSSLEAAA

[0663] GPLGCCR

[0664] 인간 JNK2의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0665] 서열 번호: 35(UniParc 수탁 번호 UPI000006E3AD)

[0666] MSDSKCDSQFYSVQVADSTFTVLKRYQQLKPIGSGAQGIVCAAFDTVLGINVAVKKLSRP

[0667] FQNQTHAKRAYRELVLLKCVNHKNIISLLNVFTPQKTLEEFQDVYLVMELMDANLCQVIH

[0668] MELDHERMSYLLYQMLCGIKHLHSAGIIHRDLKPSNIVVKSDCTLKILDFGLARTACTNF

[0669] MMTPYVVTRYYRAPEVILGMGYKENVDIWSVGCIMGELVKGCVIFQGTDHIDQWNKVIEQ

[0670] LGTPSAEFMKKLQPTVRNYVENRPKYPGIKFEELFPDWIFPSESERDKIKTSQARDLLSK

[0671] MLVIDPDKRISVDEALRHPYITVWYDPAEAEAPPPQIYDAQLEEREHAIEEWKELIYKEV

[0672] MDWEERSKNGVVKDQPSDAAVSSNATPSQSSSINDISSMSTEQTLASDTDSSLDASTGPL

[0673] EGCR

[0674] 인간 JNK3의 예시적인 서열은 아래에 나타나 있다:

[0675] 서열 번호: 36(UniParc 수탁 번호 UPI0000049042)

[0676] MSLHFLYYCSEPTLDVKIAFCQGFDKQVDVSYIAKHYNMSKSKVDNQFYSVEVGDSTFTV

[0677] LKRYQNLKPIGSGAQGIVCAAYDAVLDRNVAIKKLSRPFQNQTHAKRAYRELVLMKCVNH

[0678] KNIISLLNVFTPQKTLEEFQDVYLVMELMDANLCQVIQMELDHERMSYLLYQMLCGIKHL

[0679] HSAGIIHRDLKPSNIVVKSDCTLKILDFGLARTAGTSFMMTPYVVTRYYRAPEVILGMGY

[0680] KENVDIWSVGCIMGEMVRHKILFPGRDYIDQWNKVIEQLGTPCPEFMKKLQPTVRNYVEN

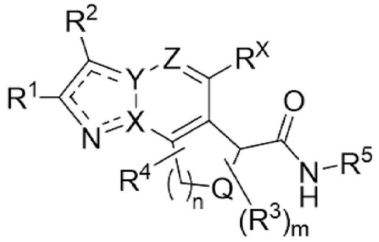
[0681] RPKYAGLTFPKLFPDSLFPADSEHNKLKASQARDLLSKMLVIDPAKRISVDDALQHPYIN

[0682] VWYDPAEVEAPPPQIYDKQLDEREHTIEEWKELIYKEVMNSEEKTKNGVVKGQPSPSGAA

[0683] VNSSESLPPSSSVNDISSMSTDQTLASDTDSSLEASAGPLGCCR

[0684] <u>화학식 (I)의 화합물</u>

[0685] 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며,

[0686]  (I)

[0687] 식 중,

[0688] 각각의 ---- 는 단일 또는 이중 결합이며;

[0689] Q는 $-CH_2-$, O 또는 NH이며;

[0690] X는 N 또는 C이며;

[0691] Y는 N 또는 C이며;

[0692] Z는 N 또는 CR^6이며;

[0693] 식 중, X 및 Y 중 하나가 N인 경우, X 및 Y 중 다른 하나는 C이며;

[0694] n은 1, 2 또는 3이며;

[0695] R^X는 수소 또는 할로겐이며;

[0696] R^1은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^AR^B$ 또는 하이드록실 및 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C1-C3 알킬이며;

[0697] R^2는 수소, 할로겐, 아미노 또는 C1-C3 알킬이며;

[0698] 각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 할로겐, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시 또는 C1-C3 할로알킬이며;

[0699] m은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0700] R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이며;

[0701] R^5는 페닐 또는 5-9원 헤테로아릴이며, 식 중, 각각의 R^5기는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0702] R^6은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^CR^D$ 및 C1-C3 알킬이며;

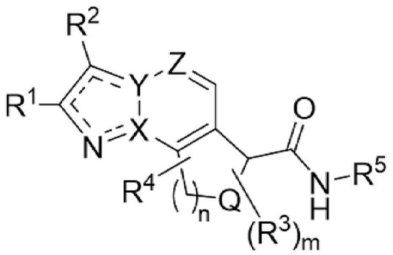
[0703] 각각의 R^7은 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, 옥세타닐, $-NR^CR^D$, 1개의 사이클로프로필로 임의로 치환된 C1-C3 알킬; 및 1개의 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 C3-C7 사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0704] 각각의 R^8은 할로겐; 시아노; 아미노; $-N=(S=O)(C1-C3\ 알킬)_2$; $-S(=O)_p(C1-C3\ 알킬)$; 1-이미노-1-람다^6-티에타닐 1-옥시드, $-(C=O)NR^ER^F$; C1-C3 알콕시; 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C3 할로알킬; C1-C3 할로알콕시; 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 아미노, C1-C3 할로알킬, 4-6원 헤테로사이클릴 또는 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴; 하이드록실, $-NR^ER^F$ 또는 C1-C3 알콕시로 임의로 치환된 C1-C4 알킬; 3-8원 헤테로사이클릴; 및 C3-C6 사이클로알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[0705] p는 1 또는 2이며; 그리고

[0706] R^A, R^B, R^C, R^D, R^E 및 R^F는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C3-C6 사이클로알킬이거나 R^A 및 R^B 또는 R^C 및 R^D 또는 R^E 및 R^F는 부착되는 질소 원자와 함께 1개 내지 2개의 할로겐으로 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0707] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:

[0708]  (Ia).

[0709] 일부 실시양태에서, Q는 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, Q는 O이다. 일부 실시양태에서, Q는 NH이다.

[0710] 일부 실시양태에서, X 및 Y에 의해 부분적으로 형성된 5원 질소-함유 고리는 헤테로방향족 고리이다.

[0711] 일부 실시양태에서, X는 C이며 Y는 C이다.

[0712] 일부 실시양태에서, X는 N이며 Y는 C이다.

[0713] 일부 실시양태에서, X는 C이며 Y는 N이다.

[0714] 일부 실시양태에서, Z는 N이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR^6이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR^6이며, 식 중, R^6은 수소이다.

[0715] 일부 실시양태에서, X는 C이며; Y는 C이며; Z는 CR^6이다. 일부 실시양태에서, X는 N이며; Y는 C이며; Z는 CR^6이다. 일부 실시양태에서, X는 C이며; Y는 N이며; Z는 CR^6이다. 일부 실시양태에서, X는 C이며; Y는 N이며; Z는 CR^6이며, 식 중, R^6은 수소이다. 일부 실시양태에서, X는 C이며; Y는 C이며; Z는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 N이며; Y는 C이며; Z는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 C이며; Y는 N이며; Z는 N이다.

[0716] 일부 실시양태에서, R^6은 수소이다.

[0717] 일부 실시양태에서, R^6은 할로겐이다. 예를 들어, R^6은 플루오로이다. 예를 들어, R^6은 클로로이다. 일부 실시양태에서 R^6은 시아노이다. 일부 실시양태에서 R^6은 하이드록실이다.

[0718] 일부 실시양태에서, R^6은 C1-C3 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^6은 메톡시 또는 에톡시이다.

[0719] 일부 실시양태에서, R^6은 C1-C3 할로알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^6은 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 플루오로메톡시이다.

[0720] 일부 실시양태에서, R^6은 C1-C3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6은 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0721] 일부 실시양태에서, R^1은 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^AR^B$ 또는 하이드록실 및 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C1-C3 알킬이다.

[0722] 일부 실시양태에서, R^1은 할로겐 또는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^1은 클로로 또는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1은 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 클로로이다. 일부 실시양태에서 R^1은 시아노이다. 일부 실시양태에서 R^1은 하이드록실이다.

[0723] 일부 실시양태에서, R^1은 C1-C3 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 메톡시 또는 에톡시이다.

[0724] 일부 실시양태에서, R^1은 C1-C3 할로알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 플루오로메톡시이다.

[0725] 일부 실시양태에서, R^1은 C1-C3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1은 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0726] 일부 실시양태에서, R^1은 하이드록실 및 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C1-C3 알킬이다.

[0727] 일부 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^2는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^2는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^2는 아미노이다. 일부 실시양태에서, R^2는 C1-C3 알킬, 예컨대, 메틸이다.

[0728] 일부 실시양태에서, n은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0729] 일부 실시양태에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0, 1 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0 또는 1이다. 일부 실시양태에서, m은 0 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 0 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 1 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 0이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다.

[0730] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 할로겐, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시 또는 C1-C3 할로알콕시이다.

[0731] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^3은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^3은 클로로이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 하이드록실이다.

[0732] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시 또는 C1-C3 할로알킬이다.

[0733] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 C1-C3 알킬이다. 예를 들어, R^3은 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 C1-C3 알콕시이다. 예를 들어, R^3은 메톡시 또는 에톡시이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 C1-C3 할로알콕시이다. 예를 들어, R^3은 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 또는 플루오로메톡시이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 C1-C3 할로알킬이다. 예를 들어, 각각의 R^3은 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0734] 일부 실시양태에서, m은 1이며 R^3은 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

[0735] 일부 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이다.

[0736] 일부 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴이다.

[0737] 일부 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴이다.

[0738] 일부 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 4H-피라졸릴, 3H-피라졸릴 또는 티아졸릴이다.

[0739] 일부 실시양태에서, R^4는 비치환된다. 예를 들어, R^4는 비치환된 4H-피라졸릴, 3H-피라졸릴 또는 티아졸릴이다.

[0740] 일부 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 3개의 치환기로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, R^4는 R^7로부터 선택되는 1개의 치환기로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이다.

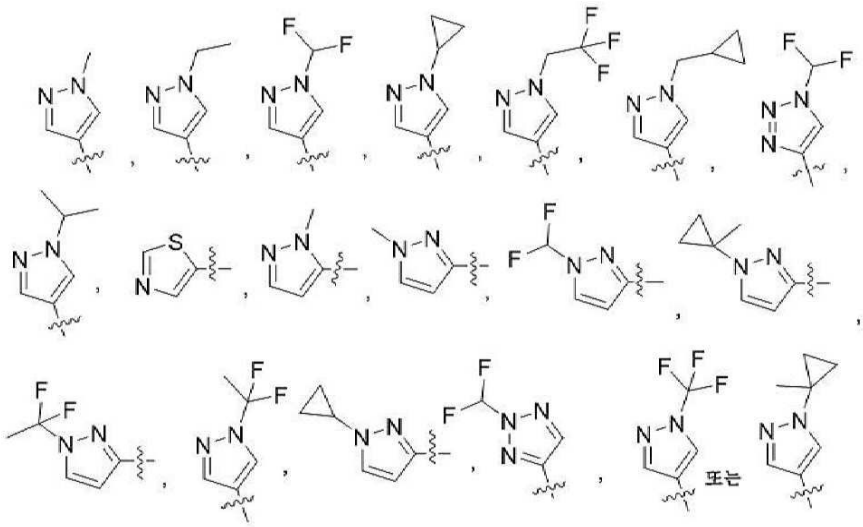
[0741] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 C1-C3 할로알킬, C1-C3 알킬 및 사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7은 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 디플루오로메틸이다.

[0742] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 1개의 사이클로프로필로 선택적으로 치환된 C1-C3 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0743] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7은 1개의 C1-C3 알킬로 선택적으로 치환된 C3-C7 사이클로알킬로 구성되는 군으로

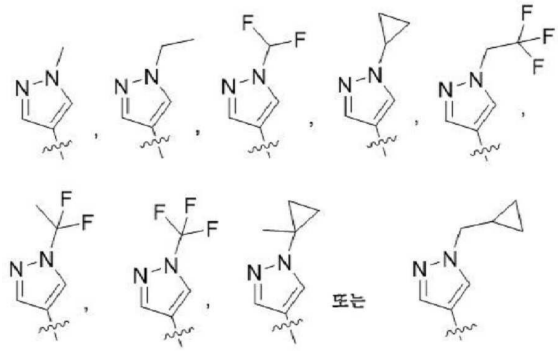
부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, C3-C7 알킬은 사이클로프로필이다.

[0744] 일부 실시양태에서, R^4는



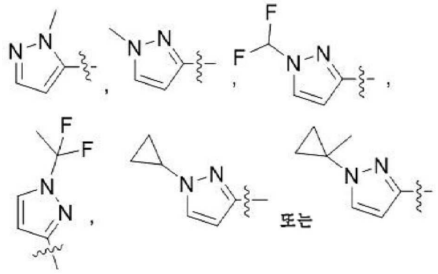
[0745] .

[0746] 일부 실시양태에서, R^4는



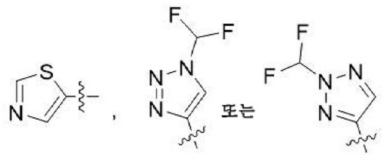
[0747] 이다.

[0748] 일부 실시양태에서, R^4는



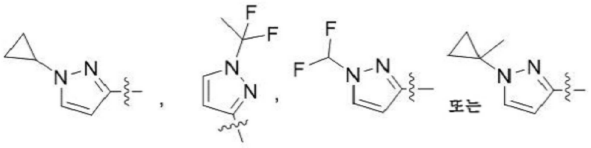
[0749] .

[0750] 일부 실시양태에서, R^4는



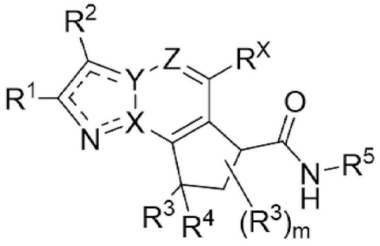
[0751] .

[0752] 일부 실시양태에서, R^4는

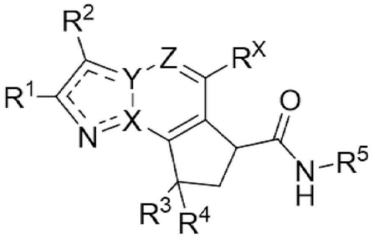
[0753] 

.

[0754] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:

[0755]  (Ib).

[0756] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:

[0757]  (Ic).

[0758] 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 1개 내지 2개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 2개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 1개의 R^8로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^8은 2개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5-6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5는 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된다.

[0759] 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 5원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5는 페닐 또는 6원 헤테로아릴이며; 식 중, 각각의 R^5기는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0760] 일부 실시양태에서, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 1개의 R^8로 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 2개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^5는 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 페닐이다.

[0761] 일부 실시양태에서, R^5는 비치환된 페닐이다.

[0762] 일부 실시양태에서, R^5는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개(예를 들어, 2개)의 치환기로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^5는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개(예를 들어, 2개)의 치환기로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴이다.

[0763] 일부 실시양태에서, R^5는 비치환된 5-6원 헤테로아릴이다.

[0764] 일부 실시양태에서, R^5는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다.

[0765] 일부 실시양태에서, R^5는 비치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 1개는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 1개는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 1개는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 2개는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 2개는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 2개는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 3개는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 3개는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 3개는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 아미노이다.

[0766] 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 C1-C3 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0767] 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 비치환된 C1-C3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 하이드록실로 치환된 C1-C3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 1-하이드록시-2,2-디플루오로에틸이다.

[0768] 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 C1-C3 할로알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 트리플루오로메톡시이다.

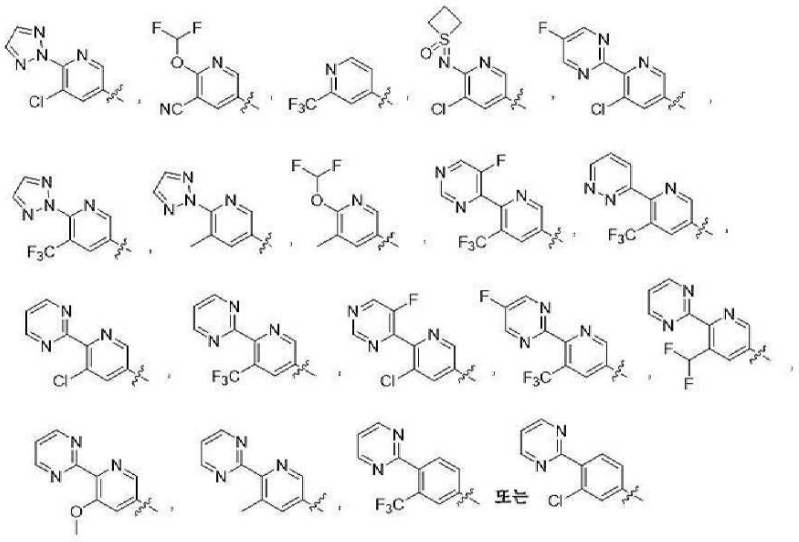
[0769] 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 아미노, C1-C3 할로알킬, 4-6원 헤테로사이클릴 또는 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬, 아미노 또는 C1-C3 할로알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8은 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, C1-C3 할로알킬 또는 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8은 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 치환된 C1-C3 알킬로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8은 하이드록시메틸, 아미노메틸, 하이드록시에틸, 아미노에틸, 프로판-2-올 또는 프로판-2-아민으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^8 중 적어도 1개는 4-6원 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다.

[0770] 일부 실시양태에서, R^5는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴 또는 이미다졸릴이며; 이들 각각은 2개의 R^8로 치환되며: 하나의 R^8은 트리아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피롤리디닐; 다른 하나의 R^8은 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 클로로 또는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^5는 피리딜, 피리미디닐 또는 피라지닐이며; 이들 각각은 2개의 R^8로 치환되며: 하나의 R^8은 트리아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 피롤리디닐; 다른 하나의 R^8은 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 클로로 또는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^5는 2개의 R^8로 치환된 피리딜이며, 하나의 R^8은 트리아졸릴, 이미다졸릴 또는 옥사졸릴이며; 다른 하나의 R^8은 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 클로로 또는 시아노이다.

[0771] 일부 실시양태에서, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜이다.

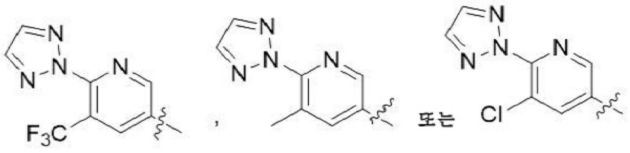
[0772] 일부 실시양태에서, R^5는 2개의 R^8로 치환되며, 하나의 R^8은 시아노, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 메톡시, 트리플루오로메틸로 구성되는 군으로부터 선택되며, 다른 하나의 R8은 1,2,3-트리아졸-2-일, 4-메틸-1,2,3-트리아졸-2-일, 4-메틸-1,2,3-트리아졸-1-일, 4-아미노-1,2,3-트리아졸-2-일, 5-시아노-1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-1-일, 3-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일, 5-메틸-1,2,4-트리아졸-1-일, 5-아미노-1,2,4-트리아졸-1-일, 1-메틸-5-아미노-1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-4-온-2-일, 테트라졸-5-일, 2-메틸-테트라졸-5-일, 1-메틸-테트라졸-5-일, 이미다졸-1-일, 1-메틸-이미다졸-3-일, 1-메틸-5-아미노-이미다졸-3-일, 3-메틸이미다졸-2-온-1-일, 1-메틸-피라졸-3-일, 1-메틸-피라졸-4-일, 1-메틸-피라졸-5-일, 피롤-1-일, 티아졸-2-일, 이소티아졸리딘-2-일-1,1-디옥시드, 피롤리딘-2-온-1-일, 옥사졸-2-일, 옥사디아졸-2-일, 2-아미노-피리미딘-4-일, -(C=O)4-메틸피페라진-1-일, 2-옥소아제티딘-1-일, 아제티딘-1-일, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-(C=O)NHCH_3$, $-(C=O)NHCH_2CH_3$, -(C=O)NH 사이클로프로필, -(C=O)(3,3-디플루오로아제티딘-1-이), 2-하이드록시프로판-2-일, 1-하이드록시에티, 디메틸(옥소)-λ^6-설파닐리덴, 메톡시, 에톡시, 디플루오로메톡시, 메틸, 시아노로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0773] 일부 실시양태에서, R^5는

[0774] 

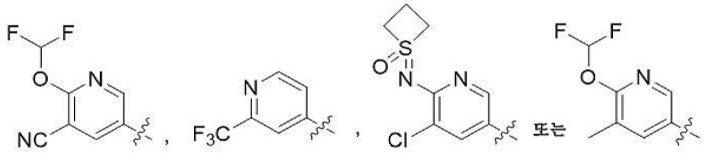
.

[0775] 일부 실시양태에서, R^5는

[0776] 

이다.

[0777] 일부 실시양태에서, R^5는

[0778] 

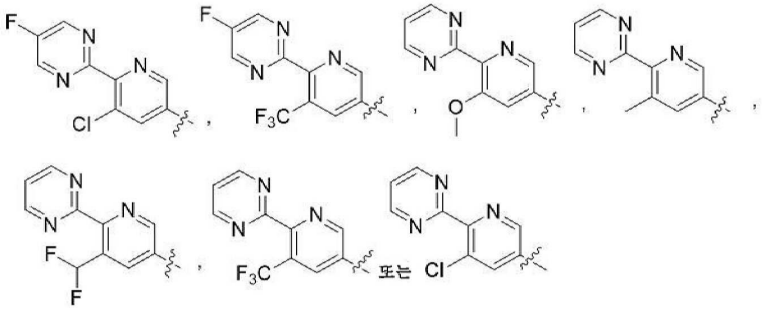
.

[0779] 일부 실시양태에서, R^5는

[0780] 

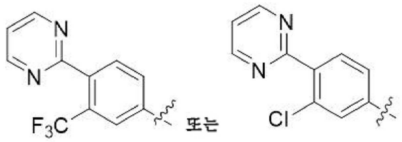
.

[0781] 일부 실시양태에서, R^5는

[0782] 

.

[0783] 일부 실시양태에서, R^5는

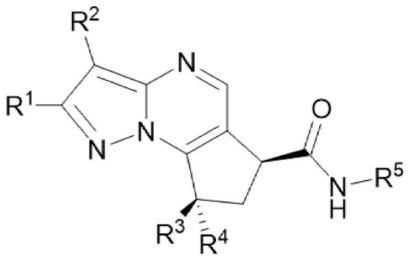
[0784] 

.

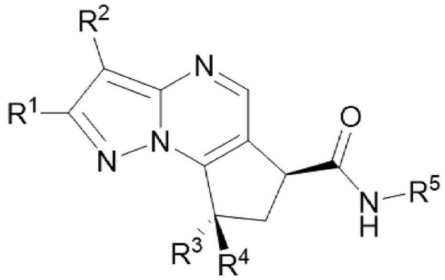
[0785] 일부 실시양태에서, R^X는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^X는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^X는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^X는 클로로이다.

[0786] 일부 실시양태에서, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E 및 R^F는 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬이다.

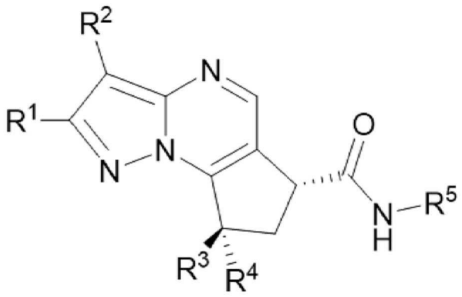
[0787] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:

[0788] 
(Id).

[0789] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:

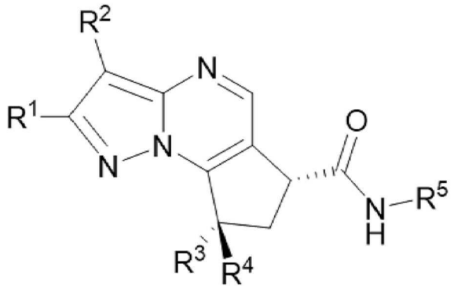
[0790] 
(Ie).

[0791] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:



[0792] (If).

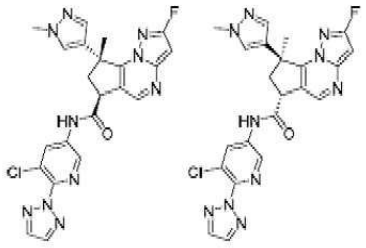
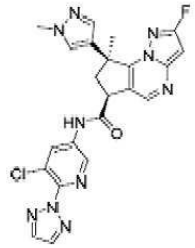
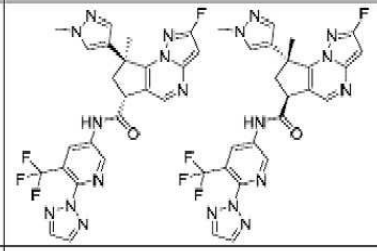
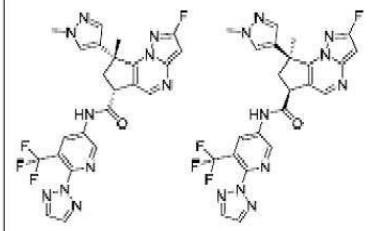
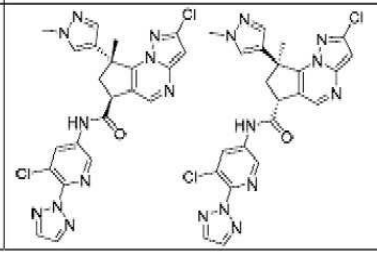
[0793] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 구조를 갖는다:



[0794] (Ig).

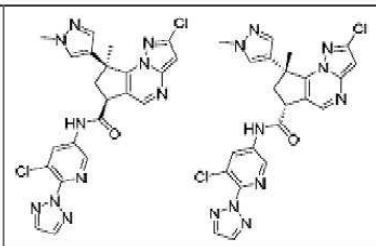
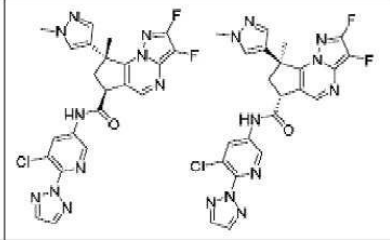
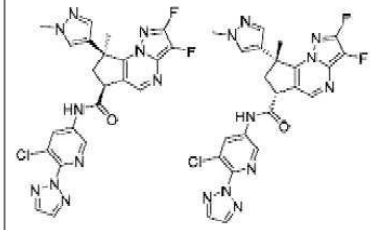
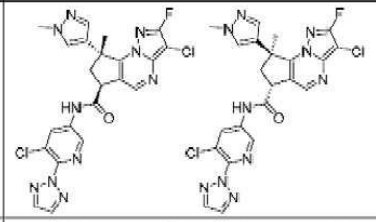
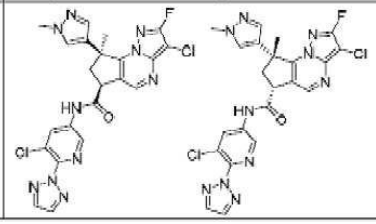
[0795] [표 1]

[0796] 대표적인 예는 다음을 포함한다:

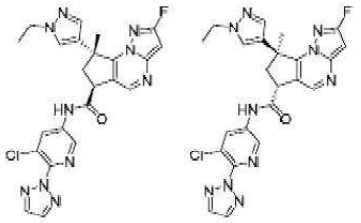
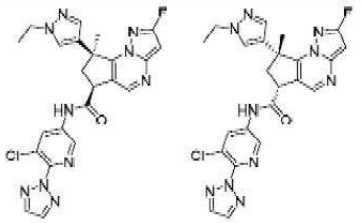
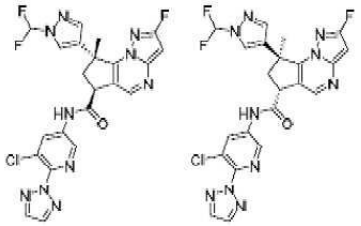
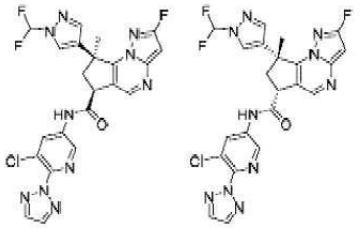
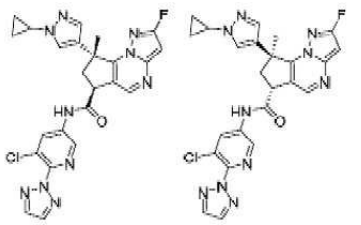
실시예 번호	구조
1 (제 1 용리 이성질체)* 2 (제 2 용리 이성질체)*	
3	
4 (제 1 용리 이성질체)* 5 (제 2 용리 이성질체)*	
6 (제 1 용리 이성질체)* 7 (제 2 용리 이성질체)*	
8 (제 2 용리 이성질체)* 9 (제 1 용리 이성질체)*	

[0797]

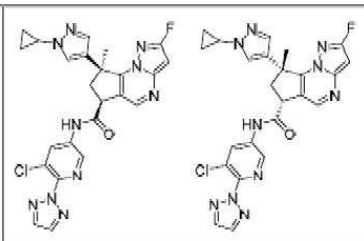
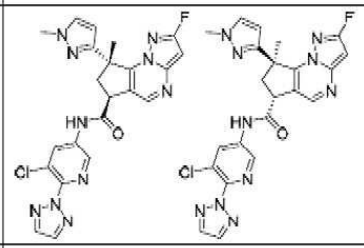
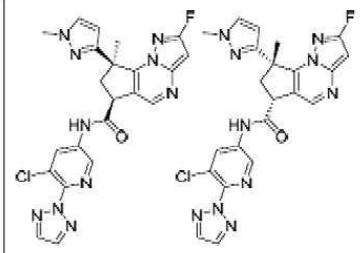
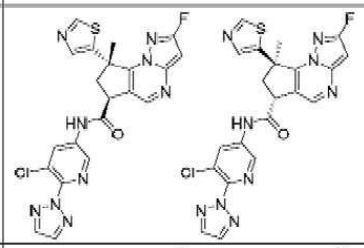
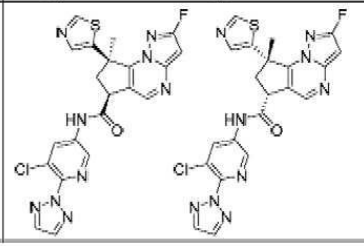
[0798]

10 (제 1 용리 이성질체)* 11 (제 2 용리 이성질체)*	
12 (제 2 용리 이성질체)* 13 (제 1 용리 이성질체)*	
14 (제 2 용리 이성질체)* 15 (제 1 용리 이성질체)*	
16 (제 2 용리 이성질체)* 17 (제 1 용리 이성질체)*	
18 (제 1 용리 이성질체)* 19 (제 2 용리 이성질체)*	

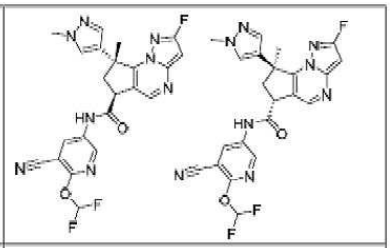
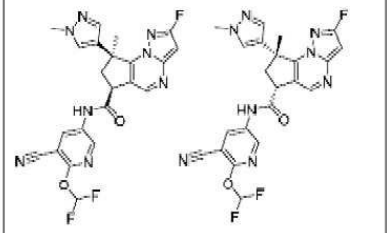
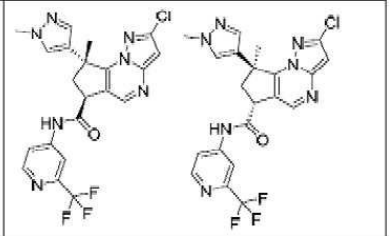
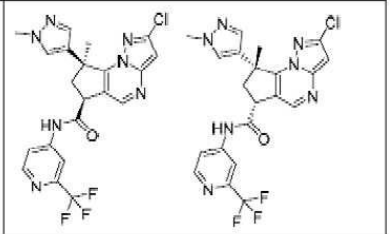
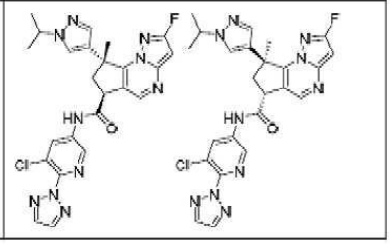
[0799]

20 (제 2 용리 이성질체)* 21 (제 1 용리 이성질체)*	
22 (제 2 용리 이성질체)* 23 (제 1 용리 이성질체)*	
24 (제 2 용리 이성질체)* 25 (제 1 용리 이성질체)*	
26 (제 2 용리 이성질체)* 27 (제 1 용리 이성질체)*	
28 (제 2 용리 이성질체)* 29 (제 1 용리 이성질체)*	

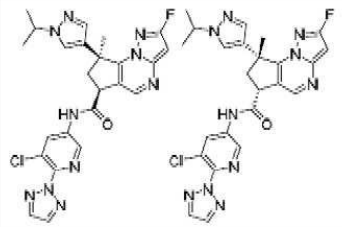
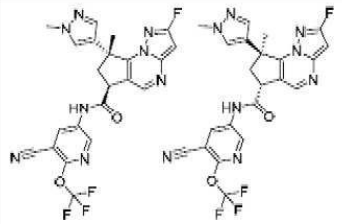
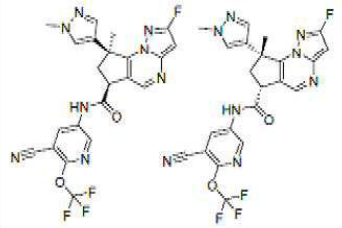
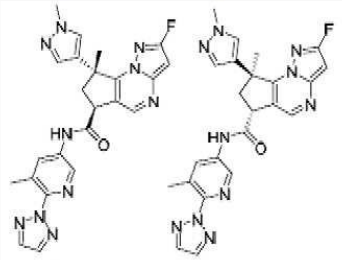
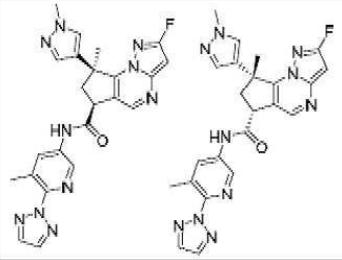
[0800]

30 (제 2 용리 이성질체)* 31 (제 1 용리 이성질체)*	
32 (제 2 용리 이성질체)* 33 (제 1 용리 이성질체)*	
34 (제 1 용리 이성질체)* 35 (제 2 용리 이성질체)*	
36 (제 2 용리 이성질체)* 37 (제 1 용리 이성질체)*	
38 (제 1 용리 이성질체)* 39 (제 2 용리 이성질체)*	

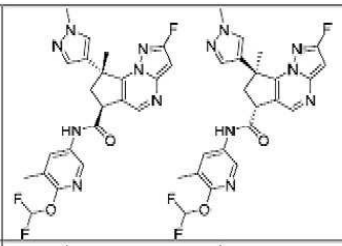
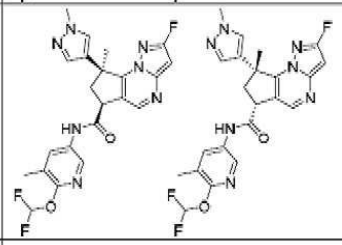
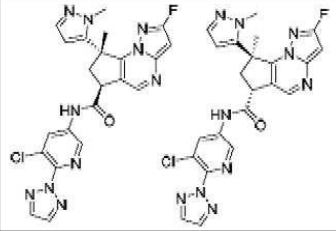
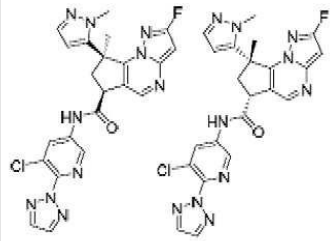
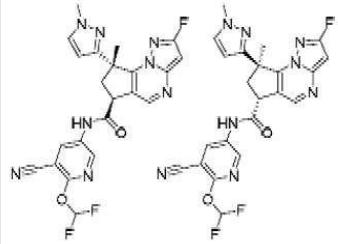
[0801]

40 (제 2 용리 이성질체)* 41 (제 1 용리 이성질체)*	
42 (제 2 용리 이성질체)* 43 (제 1 용리 이성질체)*	
44 (제 2 용리 이성질체)* 45 (제 1 용리 이성질체)*	
46 (제 1 용리 이성질체)* 47 (제 2 용리 이성질체)*	
48 (제 2 용리 이성질체)* 49 (제 1 용리 이성질체)*	

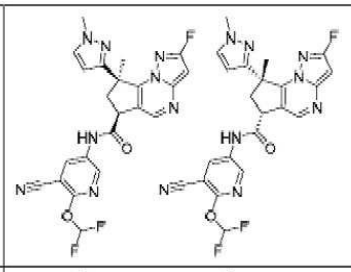
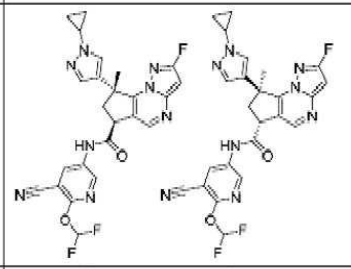
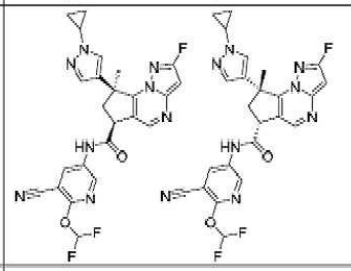
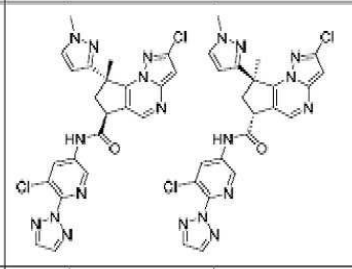
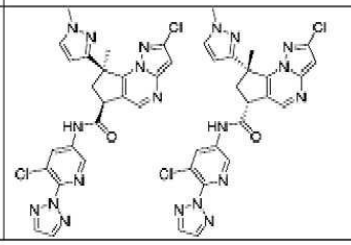
[0802]

50 (제 2 용리 이성질체)* 51 (제 1 용리 이성질체)*	
52 (제 2 용리 이성질체)* 53 (제 1 용리 이성질체)*	
54 (제 2 용리 이성질체)* 55 (제 1 용리 이성질체)*	
56 (제 2 용리 이성질체)* 57 (제 1 용리 이성질체)*	
58 (제 2 용리 이성질체)* 59 (제 1 용리 이성질체)*	

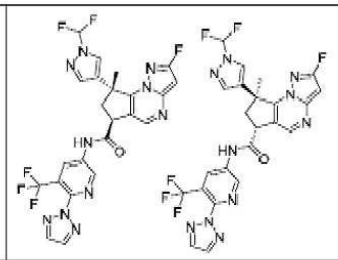
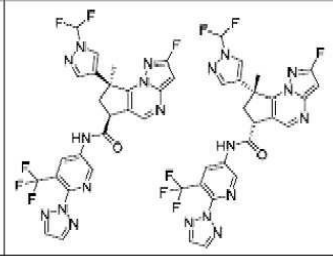
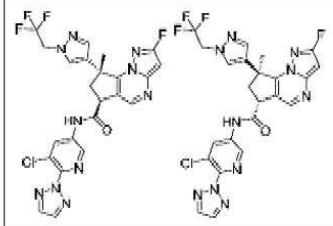
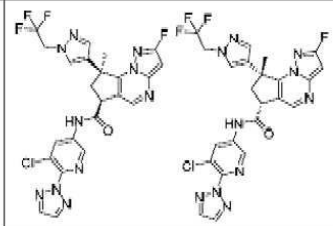
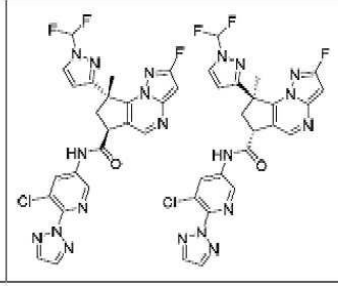
[0803]

60 (제 2 용리 이성질체)* 61 (제 1 용리 이성질체)*	
62 (제 1 용리 이성질체)* 63 (제 2 용리 이성질체)*	
64 (제 2 용리 이성질체)* 65 (제 1 용리 이성질체)*	
66 (제 2 용리 이성질체)* 67 (제 1 용리 이성질체)*	
68 (제 2 용리 이성질체)* 69 (제 1 용리 이성질체)*	

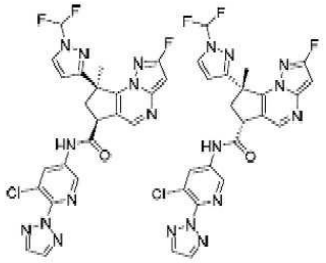
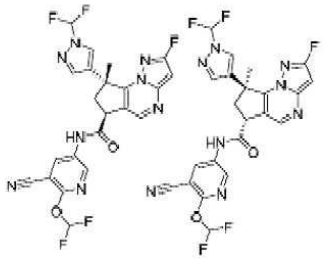
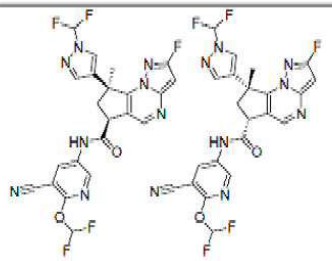
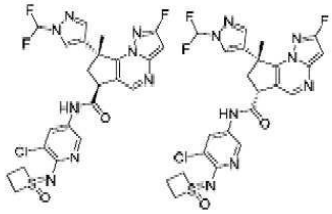
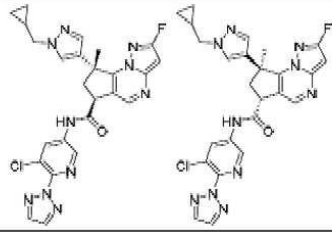
[0804]

70 (제 2 용리 이성질체)* 71 (제 1 용리 이성질체)*	
72 (제 2 용리 이성질체)* 73 (제 1 용리 이성질체)*	
74 (제 1 용리 이성질체)* 75 (제 2 용리 이성질체)*	
76 (제 2 용리 이성질체)* 77 (제 1 용리 이성질체)*	
78 (제 1 용리 이성질체)* 79 (제 2 용리 이성질체)*	

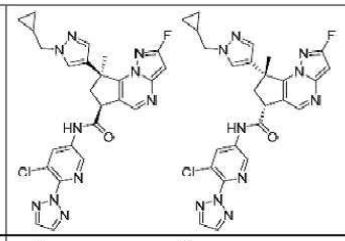
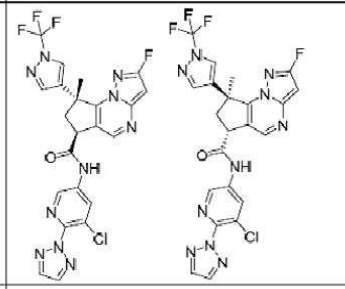
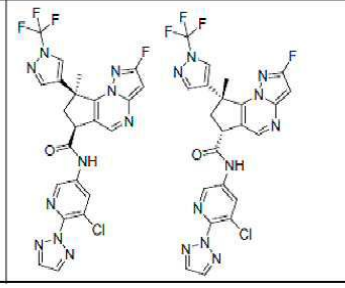
[0805]

80 (제 2 용리 이성질체)* 81 (제 1 용리 이성질체)*	
82 (제 2 용리 이성질체)* 83 (제 1 용리 이성질체)*	
84 (제 2 용리 이성질체)* 85 (제 1 용리 이성질체)*	
86 (제 2 용리 이성질체)* 87 (제 1 용리 이성질체)*	
88 (제 2 용리 이성질체)* 89 (제 1 용리 이성질체)*	

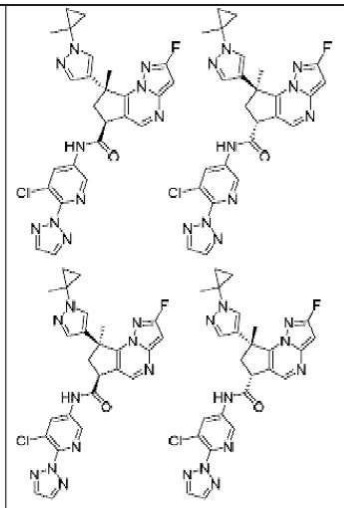
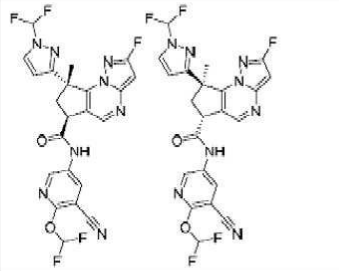
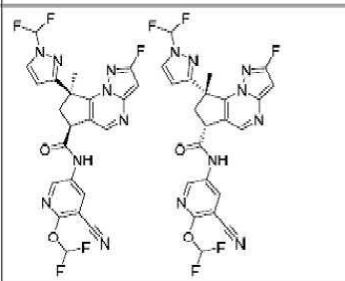
[0806]

90 (제 2 용리 이성질체)* 91 (제 1 용리 이성질체)*	
92 (제 2 용리 이성질체)* 93 (제 1 용리 이성질체)*	
94 (제 2 용리 이성질체)* 95 (제 1 용리 이성질체)*	
96 및 97	
98 (제 2 용리 이성질체)* 99 (제 1 용리 이성질체)*	

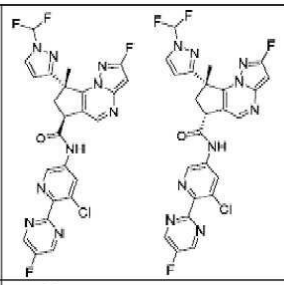
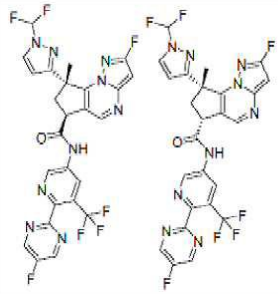
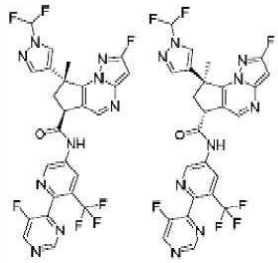
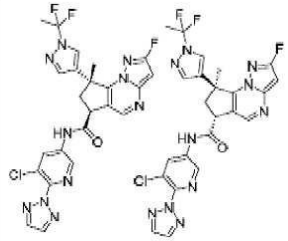
[0807]

100 (제 2 용리 이성질체)* 101 (제 1 용리 이성질체)*	
102 (제 2 용리 이성질체)* 103 (제 1 용리 이성질체)*	
104 (제 2 용리 이성질체)* 105 (제 1 용리 이성질체)*	

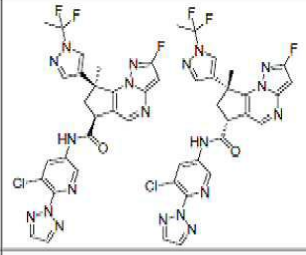
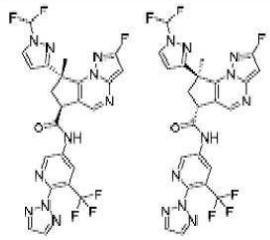
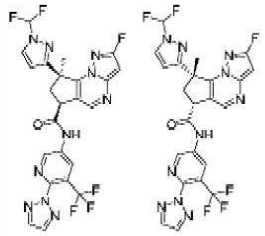
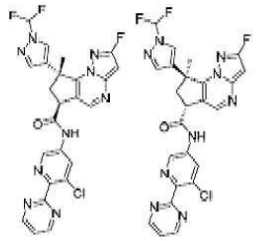
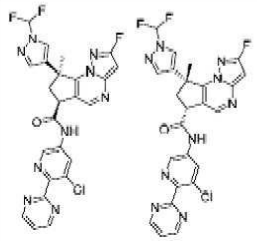
[0808]

106, 107, 108 및 109 (다양한 분리 방법)*	
110 (제 2 용리 이성질체)* 111 (제 1 용리 이성질체)*	
112 (제 2 용리 이성질체)* 113 (제 1 용리 이성질체)*	

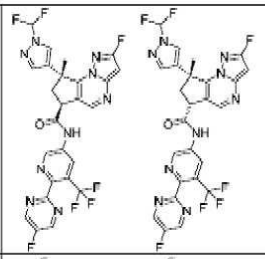
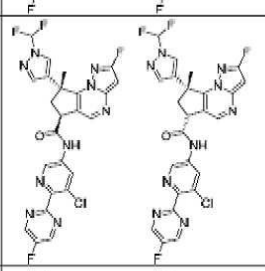
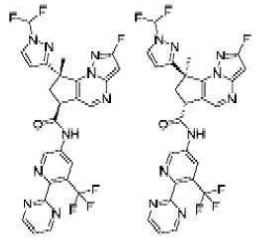
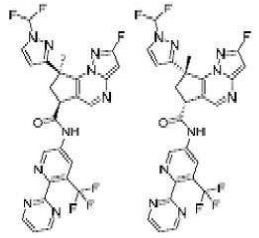
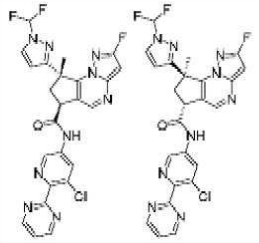
[0809]

114 및 115	
116 및 117	
118 (제 1 용리 이성질체)* 119 (제 2 용리 이성질체)*	
120 (제 1 용리 이성질체)* 121 (제 2 용리 이성질체)*	

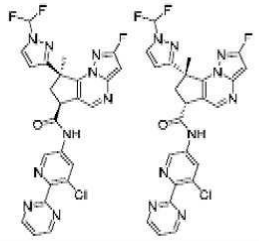
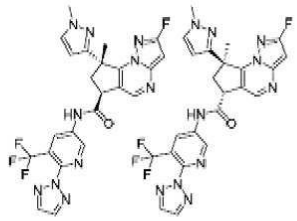
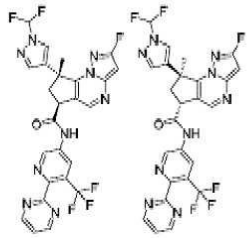
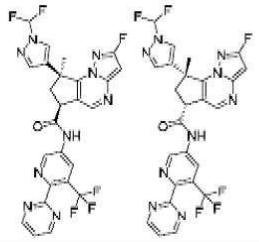
[0810]

122 (제 1 용리 이성질체)* 123 (제 2 용리 이성질체)*	
124 (제 1 용리 이성질체)* 125 (제 2 용리 이성질체)*	
126 (제 2 용리 이성질체)* 127 (제 1 용리 이성질체)*	
128 (제 2 용리 이성질체)* 129 (제 1 용리 이성질체)*	
130 (제 1 용리 이성질체)* 131 (제 2 용리 이성질체)*	

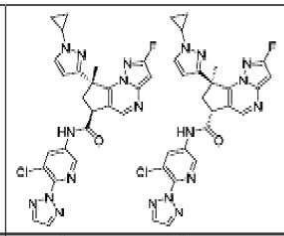
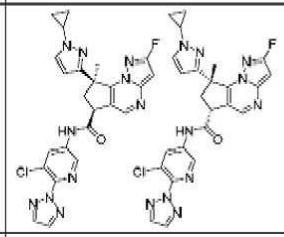
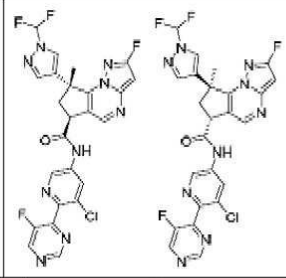
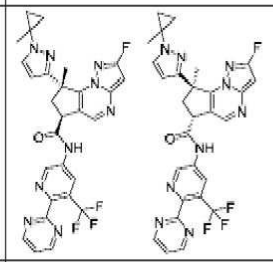
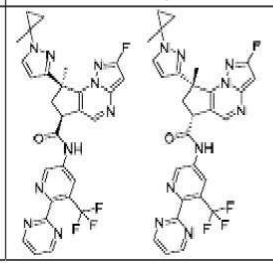
[0811]

132 및 133	
134 및 135	
136 (제 2 용리 이성질체)* 137 (제 1 용리 이성질체)*	
138 (제 1 용리 이성질체)* 139 (제 2 용리 이성질체)*	
140 (제 2 용리 이성질체)* 141 (제 1 용리 이성질체)*	

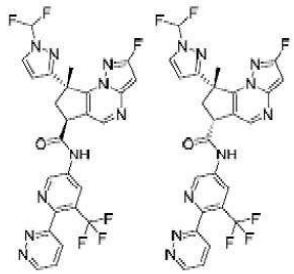
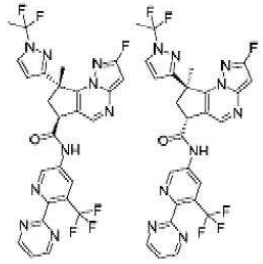
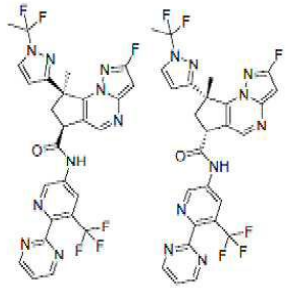
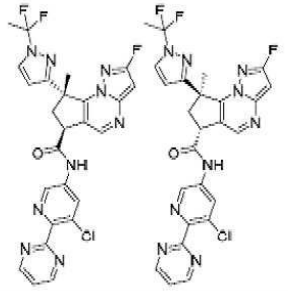
[0812]

142 (제 2 용리 이성질체)* 143 (제 1 용리 이성질체)*	
144 (제 2 용리 이성질체)* 145 (제 1 용리 이성질체)*	
146 (제 1 용리 이성질체)* 147 (제 2 용리 이성질체)*	
148 (제 2 용리 이성질체)* 149 (제 1 용리 이성질체)*	
150 (제 1 용리 이성질체)* 151 (제 2 용리 이성질체)*	

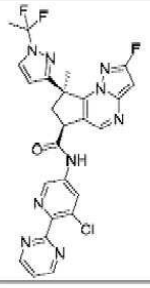
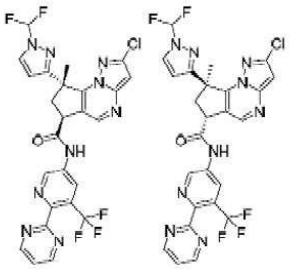
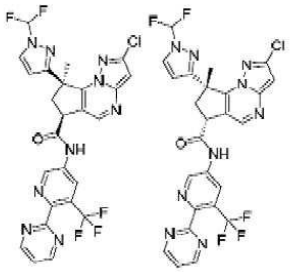
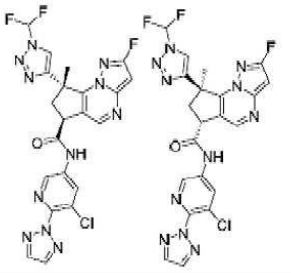
[0813]

152 (제 2 용리 이성질체)* 153 (제 1 용리 이성질체)*	
154 (제 1 용리 이성질체)* 155 (제 2 용리 이성질체)*	
156 (제 2 용리 이성질체)* 157 (제 1 용리 이성질체)*	
158 (제 2 용리 이성질체)* 159 (제 1 용리 이성질체)*	
160 (제 1 용리 이성질체)* 161 (제 2 용리 이성질체)*	

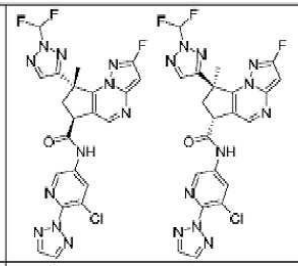
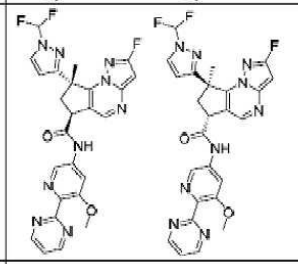
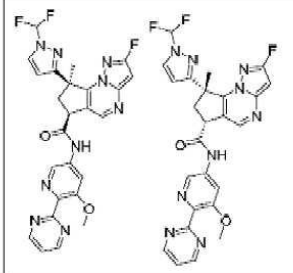
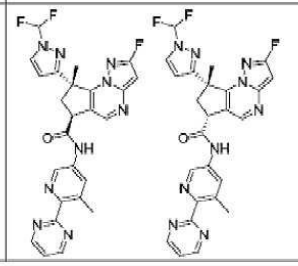
[0814]

162 및 163	
164 (제 2 용리 이성질체)* 165 (제 1 용리 이성질체)*	
166 (제 2 용리 이성질체)* 167 (제 1 용리 이성질체)*	
168 (제 2 용리 이성질체)* 169 (제 1 용리 이성질체)*	

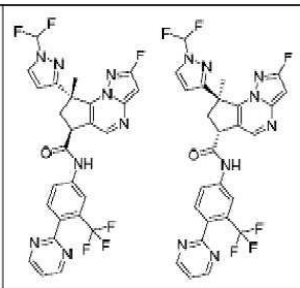
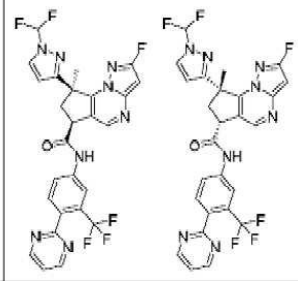
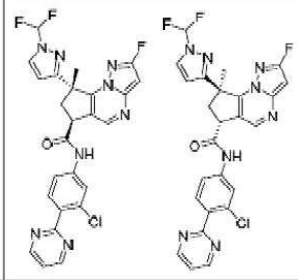
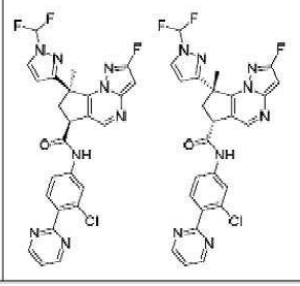
[0815]

170	
171 (제 2 용리 이성질체)* 172 (제 1 용리 이성질체)*	
173 (제 2 용리 이성질체)* 174 (제 1 용리 이성질체)*	
175 (제 2 용리 이성질체)* 176 (제 1 용리 이성질체)*	

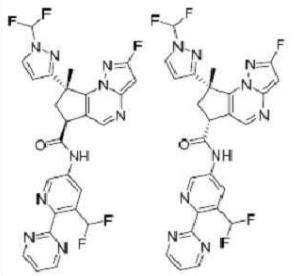
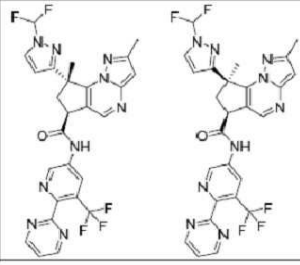
[0816]

177 (제 2 용리 이성질체)* 178 (제 1 용리 이성질체)*	
179 (제 1 용리 이성질체)* 180 (제 2 용리 이성질체)*	
181 (제 1 용리 이성질체)* 182 (제 2 용리 이성질체)*	
183 및 184	

[0817]

185 (제 2 용리 이성질체)* 186 (제 1 용리 이성질체)*	
187 (제 2 용리 이성질체)* 188 (제 1 용리 이성질체)*	
189 (제 2 용리 이성질체)* 190 (제 1 용리 이성질체)*	
191 (제 1 용리 이성질체)* 192 (제 2 용리 이성질체)*	

[0818]

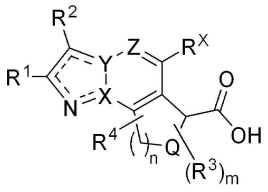
193 및 194	
195 및 196	

[0819] *이성질체의 분리에 대한 상세한 내용은 실험 절차를 참조. 각각의 분리된 이성질체에 대한 절대 입체화학은 결정되지 않았다.

[0820] 제조 방법

[0821] 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화합물)을 제조하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는

[0822] 하기 화학식 (Ih)의 화합물

[0823]  (Ih)

[0824] 을 R^5-NH_2와 반응시켜

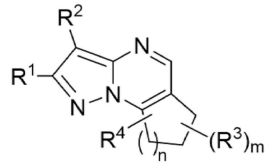
[0825] 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0826] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ih)의 화합물을 R^5-NH_2(예를 들어, 5-클로로-6-(트리아졸릴)피리딘-3-아민)와 반응시키는 단계는 $POCl_3$ 및 피리딘의 존재하에서 수행된다.

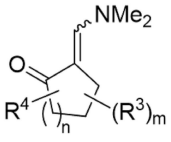
[0827] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ih)의 화합물을 R^5-NH_2와 반응시키는 단계는 N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH)의 존재하에서 수행된다.

[0828] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ih)의 화합물을 R^5-NH_2와 반응시키는 단계는 N-메틸이미다졸(NMI)의 존재하에서 수행된다.

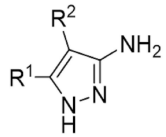
[0829] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ih)의 화합물은 화학식 (Ih-N)의 화합물로부터 제조된다:

[0830] .

[0831] 일부 실시양태에서(화학식 (Ih)의 화합물이 화학식 (Ih-N)의 화합물로부터 제조되는 경우), 방법은 화학식 (Ih-N-i)의 화합물을

[0832] 

[0833] 화학식 (Ih-N-ii)의 화합물과 반응시켜

[0834] 

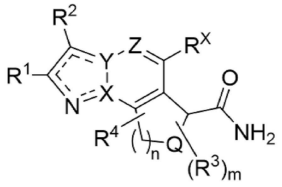
[0835] 화학식 (Ih-N)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0836] 특정 실시양태에서, 화학식 (Ih-N-i)의 화합물을 화학식 (Ih-N-ii)의 화합물과 반응시키는 단계는 산의 존재하에서 수행된다.

[0837] 특정 실시양태에서, 산은 염산 및 아세트산으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0838] 화학식 (I)의 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화합물)을 제조하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는

[0839] 화학식 (Ij)의 화합물

[0840] 
;

[0841] 을 R^5-Hal과 반응시켜(여기서 Hal은 Cl, Br, I 및 OSO_2CF_3로 구성되는 군으로부터 선택됨);

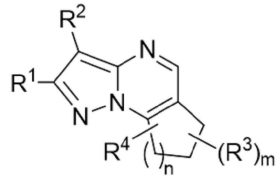
[0842] 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0843] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ij)의 화합물을 R^5-Hal과 반응시키는 단계는 촉매 및 리간드의 존재하에서 수행된다.

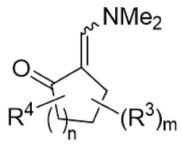
[0844] 일부 실시양태에서(화학식 (Ij)의 화합물을 R^5-Hal과 반응시키는 단계가 촉매 및 리간드의 존재하에서 수행되는 경우), 촉매는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이다.

[0845] 일부 실시양태에서(화학식 (Ij)의 화합물을 R^5-Hal과 반응시키는 단계가 촉매 및 리간드의 존재하에서 수행되는 경우), 리간드는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐이다.

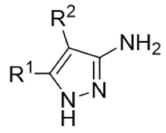
[0846] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ij)의 화합물은 화학식 (Ih-N)의 화합물로부터 제조된다:

[0847] 
.

[0848] 일부 실시양태에서, 방법은 화학식 (Ih-N-i)의 화합물을

[0849] 

[0850] 화학식 (Ih-N-ii)의 화합물과 반응시켜

[0851] 

[0852] 화학식 (Ih-N)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0853] 일부 실시양태에서, 화학식 (Ih-N-i)의 화합물을 화학식 (Ih-N-ii)의 화합물과 반응시키는 단계는 산의 존재하에서 수행된다.

[0854] 일부 실시양태에서(화학식 (Ih-N-i)의 화합물을 화학식 (Ih-N-ii)의 화합물과 반응시키는 단계가 산의 존재하에서 수행되는 경우), 산은 염산 및 아세트산으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0855] <u>치료의 방법</u>

[0856] 일부 실시양태는 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자가면역 장애는 류마티스 관절염, 다발성 경화증 또는 전신 홍반 루푸스(SLE)이다.

[0857] 일부 실시양태는 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 염증성 장애(예를 들어, MALT1-연관 염증성 장애)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염 또는 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염증성 장애는 만성 이식편 대숙주병(cGVHD)이다.

[0858] 일부 실시양태는 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암(예를 들어, MALT1-연관 암)을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, MALT1-연관 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 MALT1-연관 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 방법은 a) 대상체로부터 유래한 샘플에서 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하는 단계; 및 b) 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0859] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예컨대, MALT1-연관 암)은 혈액학적 암이다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예컨대, MALT1-연관 암)은 고형 종양이다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, MALT1-연관 암)은 폐암(예를 들어, 소 세포 폐 암종 또는 비-소 세포 폐 암종), 갑상선암(예를 들어, 유두상 갑상선암, 갑상선 수질암(예를 들어, 산발성 갑상선 수질암 또는 유전성 갑상선 수질암), 분화 갑상선암, 재발성 갑상선암 또는 불응성 분화 갑상선암), 갑상선 선종, 내분비선 신생물, 폐 선암종, 세기관지 폐 세포 암종, 다발성 내분비 신생물 유형 2A 또는 2B (각각 MEN2A 또는 MEN2B), 크롬친화성세포종, 부갑상선 증식증, 유방암, 유선암, 유선 암종, 유선 신생물, 결장직장암(예컨대, 전이성 결장직장암), 유두상 신장 세포 암종, 위장 점막의 신경절신경종증, 염증성 근섬유모세포 종양 또는 자궁경부암이다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, MALT1-연관 암)은 다음의 군으로부터 선택된다: 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 청소년 암, 부신피질 암종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형/횡문근 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 미지의 원발성 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 피부 혈관육종, 담관암, 관 제자리 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 생식선외 생식 세포 종양, 간외 담관암, 안암, 나팔관암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 임신 영양막 질환, 신경교종, 모발 세포 종양, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 흉부 신생물, 두경부 신생물, CNS 종양, 원발성 CNS 종양, 심장암, 간세포암, 조직구증가증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증가증, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 폐암, 림프종, 거대 글로불린혈증, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 골암종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평 경부암, 정중선 암종(midline tract carcinoma), 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 부위별 신생물, 신생물, 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 골수증식성 신생물, 비강 및 부비강암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소 세포 폐암, 폐 신생물, 폐암, 폐 신생물, 호흡기관 신생물, 기관지원성 암종, 기관지 신생물, 구강암(oral cancer), 구강암(oral cavity cancer), 입술암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 페오크로모시토마(pheochromosytoma), 뇌하수체암, 형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 임신-연관 유방암, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 직장암, 결장암, 결장 신생물, 신장세포암, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 스피츠 종양, 소 세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 편평 경부암, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우의 이행 세포암, 미지의 원발성 암종, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암 및 윌름스 종양.

[0860] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병 또는 림프종과 같은 혈액학적 암이다. 일부 실시양태에서, 혈액학적 암(예를 들어, MALT1-연관 암인 혈액학적 암)은 백혈병, 림프종(비-호지킨 림프종), 호지킨 질환(호지킨 림프종이라고도 함) 및 골수종, 예를 들어, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수구 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 급성 미분화 백혈병(AUL), 역형성 대-세포 림프종(ALCL), 전림프구성 백혈병(PML), 청소년 골수단구성 백혈병(JMML), 성인 T-세포 ALL, 삼계통 골수이형성증을 동반한 AML(AML/TMDS), 혼합 계통 백혈병(MLL), 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 장애(MPD) 및 다발성 골수종(MM)으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 혈액학적 암의 추가적인 예는 골수증식성 장애(MPD), 예컨대, 진성적혈구증가증(PV), 본태성 혈소판감소증(ET) 및 특발성

원발성 골수섬유증(IMF/IPF/PMF)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈액학적 암(예를 들어, MALT1-연관 암인 혈액학적 암)은 AML 또는 CMML이다.

[0861] 일부 실시양태에서, 암은 교모세포종, 만성 골수구성 백혈병, 골수성 백혈병 또는 비-호지킨 림프종이다.

[0862] 일부 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종이다. 다른 실시양태에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 외투 세포 림프종(MCL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 변연부 림프종(MZL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 다른 실시양태에서, 암은 성숙한 B-세포 신생물이다.

[0863] 일부 실시양태에서, 암은 T-세포 급성 림프모구성 백혈병이다.

[0864] 일부 실시양태에서, 암(예를 들어, MALT1-연관 암)은 고형 종양이다. 고형 종양(예를 들어, MALT1-연관 암인 고형 종양)의 예는 예를 들어, 폐암(예를 들어, 폐 선암종, 소-세포 폐 암종), 췌장암, 췌관 암종, 유방암, 결장암, 결장직장암, 전립선암, 신세포 암종, 신경모세포종 및 흑색종을 포함한다. *예를 들어*, 문헌[Jiang 등, Cancer Research 2011, 71, 2183-2192] *참조*; *또한*, 문헌[Pan 등, Mol Cancer Res 2016, 14, 93-102] 및 문헌[Penas 등, Blood 2010, 115, 2214-2219] *참조*.

[0865] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0866] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 MALT1-연관 암을 치료하는 데 유용하다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 데 유용하다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 MALT1-연관 염증성 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0867] 따라서, MALT1-연관 암, 예를 들어, 본원에 개시된 예시적인 MALT1-연관 암 중 임의의 것으로 진단되거나 이를 갖는 것으로서 식별된 대상체를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0868] 본원에 제공된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1-196으로부터 선택된다.

[0869] MALT1 프로테아제, MALT1 유전자 또는 이들 중 임의의 것(예를 들어, 하나 이상)의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 종양발생에 기여할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 야생형 MALT1 단백질과 비교하여 증가된 프로테아제 활성을 가질 수 있고, (예컨대, 대조군 비-암성 세포와 비교하여) 포유동물 세포에서 야생형 MALT1 프로테아제의 증가된 발현 (예를 들어, 증가된 수준)은 비정상 세포 시그널링 및/또는 이상조절된 자가분비/주변분비 시그널링으로 인해 발생할 수 있고, MALT1 mRNA 스플라이스 변이체는 또한 MALT1의 조절이상을 초래할 수 있다.

[0870] 일부 측면에서, 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. (본원에 개시된 암 중 임의의 것과 같은) CBM 복합체 경로-연관 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 CBM 복합체 경로 연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 (a) 암을 CBM 복합체 경로-연관 암인 것으로 식별하는 단계; 및 (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0871] 대상체의 암을 CBM 복합체 경로-연관 암인 것으로 식별하는 암을 식별하는 단계는 임의의 적절한 방법에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 암을 CBM 복합체 경로-연관 암으로 식별하는 단계는 대상체로부터 유래한 샘플에서 CBM 복합체 경로-연관 유전자, CBM 복합체 경로-연관 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위한 검정을 수행하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 샘플(예를 들어, 생검 샘플)을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 검정은 임의의 적절한 검정이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시퀀싱(예를 들어 파이로시퀀싱 또는 차세대 시퀀싱), 면역조직화학, 효소 결합 면역흡착 검정 및 형광 원위치 혼성화(FISH)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0872] 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 CBM 복합체 경로-연관 암을 갖는 것으로 식별된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을

투여하는 단계를 포함한다.

[0873] 대상체에서 MALT1-연관 암을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 MALT1-연관 암이 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 (a) 암이 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및 (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0874] 암이 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계는 임의의 적절한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 암이 MALT1-연관 암인지 결정하는 단계는 대상체로부터 유래한 샘플에서 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들의 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위한 검정을 수행하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체로부터 샘플(예를 들어, 생검 샘플)을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 검정은 임의의 적절한 검정이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검정은 시퀀싱(예를 들어 파이로시퀀싱 또는 차세대 시퀀싱), 면역조직화학, 효소 결합 면역흡착 검정 및 형광 원위치 혼성화(FISH)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0875] 본원에 기재된 바와 같이, CBM 복합체 경로-연관 암은 (본원에 기재된 암 중 임의의 것과 같이) 적절한 CBM 복합체 경로-연관 암일 수 있다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 암은 CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암, 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암, MALT1 프로테아제 기질-연관 암, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암, CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암은 CD28-연관 암, BCR-연관 암, HER1-연관 암, HER2-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 암은 단백질 키나제 C 베타(PKCβ)-연관 암, 단백질 키나제 C 세타(PCKΘ)-연관 암 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암은 MALT1-연관 암, CARD11-연관 암, CARD14-연관 암, CARD10-연관 암, CARD9-연관 암, BCL10-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암은 MALT1-연관 암, CARD11-연관 암, BCL10-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. MALT1, CARD11 및 BCL10의 예시적인 조절이상에 대해서는 예를 들어, 표 B1, B2 및 B3을 참조. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 기질-연관 암은 BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암, RelB-연관 암, 레그나제 1-연관 암, 로퀸-1-연관 암, HOIL1-연관 암, NIK 연관 암, LIMA1α-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 기질-연관 암은 BCL10-연관 암, A20-연관 암, CYLD-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. BCL10 및 A20의 예시적인 조절이상에 대해서는 예를 들어, 표 B3 및 B4를 참조. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 TAK1-연관 암, TRAF6-연관 암, TAB1-연관 암, TAB2-연관 암, TAB3-연관 암, MKK7-연관 암, IKKα-연관 암, IKKβ-연관 암, IKKɣ-연관 암, IkBα-연관 암, p50-연관 암, p65(RelA)-연관 암, c-Rel-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 IKKɣ-연관 암이다. 일부 실시양태에서 CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 암은 JNK1-연관 암, JNK2-연관 암, JNK3-연관 암, MYD88 전사 인자-연관 암, AP-1 전사 인자-연관 암 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0876] 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 암은 MALT1-연관 암이다. MALT1-연관 암은 본원에 기재된 임의의 것과 같은 임의의 적절한 조절이상을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, MALT1-연관 암은 IAP2-MALT1 융합을 포함한다. 일부 실시양태에서, MALT1-연관 암은 IGH-MALT1 융합을 포함한다.

[0877] CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애, 자가면역 장애 및 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 따라서, 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 MALT1-연관 자가면역 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우, 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 (a) 자가면역 장애가 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및 (b)

대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 MALT1-연관 자가면역 장애가 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우, 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 염증성 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 (a) 염증성 장애가 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상과 연관되어 있는지 결정하는 단계; 및 (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 결정된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0878] CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 CBM 복합체 경로 연관 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 제공되며, 이는 (a) 암을 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애인 것으로 식별하는 단계; 및 (b) 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애를 갖는 것으로 식별된 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0879] CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 본원에 기재된 암 중 임의의 것과 같이 적절한 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애일 수 있다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 자가면역 질환이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 염증성 질환이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 암은 CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암, 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 질환 또는 장애, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암, MALT1 프로테아제 기질-연관 암, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 질환 또는 장애, CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 질환 또는 장애 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 MALT1-연관 질환 또는 장애이다.

[0880] 일부 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 세포의 증식을 억제하는 것과 같이 세포의 과정을 억제하는 데 유용할 수 있다. 따라서, 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에서 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉하게 하는 단계를 포함한다. 포유동물 세포에서 CBM 복합체 경로 활성을 억제하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉하게 하는 단계를 포함한다. 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉하게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉하게 하는 단계는 생체내에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 접촉하게 하는 단계는 시험관내(*in vitro*)에서 발생한다. 포유동물 세포는 임의의 적절한 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 CBM 복합체 경로-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 MALT1-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 IAP2-MALT1 융합, IGH-MALT1 융합 또는 이들의 조합이다.

[0881] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 약물의 제조에 유용할 수 있다. 따라서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본원에서 제공된다. CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 본원에 기재된 암과 같이 적절한 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애일 수 있다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환

또는 장애는 CBM 복합체 경로 세포 표면 수용체-연관 암, 세포 표면 수용체와 CBM 복합체 사이의 신호 변환자와 연관된 질환 또는 장애, CBM 복합체의 구성요소와 연관된 암, MALT1 프로테아제 기질-연관 암, CBM 복합체의 NF-κB 경로 하류의 구성요소와 연관된 질환 또는 장애, CBM 복합체의 JNK 경로 하류의 구성요소와 연관된 질환 또는 장애 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 CBM 복합체 경로-연관 자가면역 장애이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 CBM 복합체 경로-연관 염증성 장애이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 CBM 복합체 경로-연관 암이다. 일부 실시양태에서, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애는 MALT1-연관 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, MALT1-연관 질환 또는 장애는 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 IAP2-MALT1 융합, IGH-MALT1 융합 또는 이들의 조합이다.

[0882] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 뇌 및/또는 중추신경계(CNS) 침투를 나타낸다. 이러한 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하고 뇌 및/또는 다른 CNS 구조에서 MALT1 프로테아제를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 있다. 예를 들어, 암(예를 들어, MALT1-연관 암, 예컨대, MALT1-연관 뇌암 또는 CNS 암)을 갖는 대상체의 치료는 대상체에 대한 화합물의 투여(예를 들어, 경구 투여)를 포함할 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 뇌 종양 또는 전이성 뇌 종양을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 화합물은 신경교종, 예컨대, 교모세포종(다형성 교모세포종으로서 또한 공지됨), 성상세포종, 희돌기교종, 상의세포종, 및 혼합 신경교종, 수막종, 수모세포종, 신경절교종, 신경초종(신경집종) 및 두개인두종(예를 들어, Louis, D.N. 등 *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (2016년 6월)에 열거된 종양 참조) 중 하나 이상의 치료에서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 뇌 종양은 원발성 뇌 종양이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사전에 다른 항암제, 예컨대, 다른 프로테아제 억제제(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 아닌 화합물)로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 뇌 종양은 전이성 뇌 종양이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사전에 다른 항암제, 예컨대, 다른 프로테아제 억제제(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 아닌 화합물)로 치료되었다.

[0883] 본원에 기재된 방법 또는 용도 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플을 사용하여, 대상체가 유전자(예를 들어, MALT1 유전자) 또는 단백질(예를 들어,MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 가지고 있는지 여부를 결정하기 위해 사용되는 검정은 예를 들어, 차세대 시퀀싱, 면역조직화학, 형광 현미경검사, 분리(break apart) FISH 분석, 서던 블롯팅, 웨스턴 블롯팅, FACS 분석, 노던 블롯팅 및 PCR-기반 증폭(예를 들어, RT-PCR 및 정량적 실시간 RT-PCR)을 포함할 수 있다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 검정은 전형적으로 예컨대, 하나 이상의 표지된 핵산 프로브 또는 하나 이상의 표지된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이용하여 수행된다. 검정은 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 당업계에 알려진 다른 검출 방법을 활용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 대상체로부터의 생물학적 샘플 또는 생검 샘플(예컨대, 파라핀-임베딩된 생검 샘플)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 MALT1-연관 암을 갖는 것으로 의심되는 대상체, MALT1-연관 암의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체 및/또는 MALT1-연관 암이 발달할 증가된 위험을 갖는 대상체이다.

[0884] 일부 실시양태에서, 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), MALT1 단백질(예를들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 액체 생검(유체 생검 또는 유체상 생검으로서 다양하게 지칭됨)을 사용하여 식별될 수 있다. 액체 생검 방법은 전체 종양 부담 및/또는 유전자(에를 들어, MALT1 유전자), MALT1 단백질(예를 들어, MALT 1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 액체 생검은 (예를 들어, 간단한 혈액 채취를 통해) 대상체로부터 상대적으로 쉽게 수득되는 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있으며, 일반적으로 종양 부담 및/또는 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 사용되는 전통적인 방법보다 덜 침습적이다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 존재를 전통적인 방법보다 초기 단계에서 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검에 사용될 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 소변, 뇌척수액, 타액, 객담, 기관지-폐포 세척액, 담즙, 림프액, 낭종액, 대변, 복수 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 순환 종양 세포 (CTC)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 무세포 DNA를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 사용하여 검출된 무세포 DNA는 종양 세포로부터 유래된 순환 종양

DNA(ctDNA)이다. (예컨대, 제한 없이, 차세대 시퀀싱(NGS), 전통적인 PCR, 디지털 PCR 또는 마이크로어레이 분석과 같은 민감한 검출 기술을 사용한) ctDNA의 분석은 유전자(MALT1 유전자), 단백질(MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0885] 일부 실시양태에서, 단일 유전자로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 유전자(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100개 이상 또는 이들 숫자 사이의 임의의 수의 유전자)로부터 유래된 ctDNA는 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 유전자로부터 유래된 ctDNA는 다양한 상업적으로 이용 가능한 테스트 패널(예를 들어, 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 설계된 상업적으로 이용 가능한 테스트 패널) 중 임의의 것을 사용하여 검출될 수 있다. 액체 생검은 제한 없이, 점 돌연변이 또는 단일 뉴클레오티드 변이체(SNV), 카피 수 변이체(CNV), 유전적 융합(예컨대, 전위 또는 재배열), 삽입, 결실 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 생식계열 돌연변이를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 체세포 돌연변이를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검은 일차 유전적 돌연변이(예컨대, 질환, 예컨대, 암의 초기 발달과 연관된 일차 돌연변이 또는 일차 융합)를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 사용하여 식별된, 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 대상체에 존재하는 암 세포(예컨대, 종양)에 또한 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 유형 중 임의의 것은 액체 생검을 사용하여 검출될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 생검을 통해 식별된 유전적 돌연변이는 대상체를 특정 치료에 대한 후보자로서 식별하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 유전자(예를 들어, MALT1 유전자), 단백질(예를 들어, MALT1 단백질) 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상의 검출은 대상체가 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여를 포함하는 치료에 반응할 것임을 나타낼 수 있다.

[0886] 액체 생검은 제한 없이, 질환의 진행 및/또는 치료의 효험을 포함하는 하나 이상의 임상적으로 관련된 매개변수를 결정하기 위해 진단의 과정, 모니터링의 과정 및/또는 치료의 과정 동안 다중 회 수행될 수 있다. 예를 들어, 진단의 과정, 모니터링의 과정 및/또는 치료의 과정 동안 제1 액체 생검은 제1 시점에 수행될 수 있고, 제2 액체 생검은 제2 시점에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전의 시점(예컨대, 대상체가 건강할 때)일 수 있고, 제2 시점은 대상체에 질환이 발달한 후의 시점일 수 있다 (예컨대, 제2 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 위해 사용될 수 있음). 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체를 질환을 갖는 것으로 진단하기 전(예컨대, 대상체가 건강할 때), 그 후 대상체가 모니터링되는 시점일 수 있고, 제2 시점은 대상체를 모니터링 후 시점일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 시점은 대상체에게 질환을 진단한 후, 치료가 대상체에게 투여되는 시점일 수 있으며, 제2 시점은 치료가 투여된 후 시점일 수 있다. 이러한 경우, 제2 시점은 치료의 효능을 평가하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 제1 시점에 검출된 유전자 돌연변이가 존재비가 감소하거나 검출할 수 없는 경우). 일부 실시양태에서, 대상체에 투여될 치료는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0887] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 효능은 상이한 시점에서 대상체로부터 수득된 cfDNA, 예를 들어, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 및 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA에서 유전자(예를 들어, MALT1 유전자)의 조절이상의 대립유전자 빈도를 평가함으로써 결정될 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제1 시점 및 제2 시점 사이에 대상체에 투여된다. 이들 방법의 일부 실시양태는 제1 시점 및 제2 시점 사이에, 하나 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 내의 유전자(예를 들어, MALT1 유전자)의 조절이상의 대립유전자 빈도(AF)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 내의 유전자(예를 들어, MALT1 유전자)의 조절이상의 대립유전자 빈도 (AF)의 감소(예를 들어, 1% 내지 약 99% 감소, 1% 내지 약 95% 감소, 1% 내지 약 90% 감소, 1% 내지 약 85% 감소, 1% 내지 약 80% 감소, 1% 내지 약 75% 감소, 1% 감소 내지 약 70% 감소, 1% 감소 내지 약 65% 감소, 1% 감소 내지 약 60% 감소, 1% 감소 내지 약 55% 감소, 1% 감소 내지 약 50% 감소, 1% 감소 내지 약 45% 감소, 1% 감소 내지 약 40% 감소, 1% 감소 내지 약 35% 감소, 1% 감소 내지 약 30% 감소, 1% 감소 내지 약 25% 감소, 1% 감소 내지 약 20% 감소, 1% 감소 내지 약 15% 감소, 1% 감소 내지 약 10%

감소, 1% 내지 약 5% 감소, 약 5% 내지 약 99% 감소, 약 10% 내지 약 99% 감소, 약 15% 내지 약 99% 감소, 약 20% 내지 약 99% 감소, 약 25% 내지 약 99% 감소, 약 30% 내지 약 99% 감소, 약 35% 내지 약 99% 감소, 약 40% 내지 약 99% 감소, 약 45% 내지 약 99% 감소, 약 50% 내지 약 99% 감소, 약 55% 내지 약 99% 감소, 약 60% 내지 약 99% 감소, 약 65% 내지 약 99% 감소, 약 70% 내지 약 99% 감소, 약 75% 내지 약 95% 감소, 약 80% 내지 약 99% 감소, 약 90% 감소 내지 약 99% 감소, 약 95% 내지 약 99% 감소, 약 5% 내지 약 10% 감소, 약 5% 내지 약 25% 감소, 약 10% 내지 약 30% 감소, 약 20% 내지 약 40% 감소, 약 25% 내지 약 50% 감소, 약 35% 내지 약 55% 감소, 약 40% 내지 약 60% 감소, 약 50% 감소 내지 약 75% 감소, 약 60% 감소 내지 약 80% 감소 또는 약 65% 내지 약 85% 감소)는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 대상체에 효과적이었음을 나타낸다. 일부 실시양태에서, AF는 수준이 기기의 검출 한계 미만이 되도록 감소된다. 대안적으로, 제1 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 내의 유전자(예를 들어, MALT1 유전자)의 조절이상의 대립유전자 빈도(AF)와 비교하여 제2 시점에 대상체로부터 수득된 cfDNA 내의 유전자(예를 들어, MALT1 유전자)의 조절이상의 대립유전자 빈도(AF)의 증가는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 대상체에서 효과적이지 않았음을 나타낸다. 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 효과적인 것으로 결정된 대상체에 추가적인 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 효과적이지 않은 것으로 결정된 대상체에 상이한 치료 (예컨대, 단일요법으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하지 않는 치료)를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0888] 이들 방법의 일부 예에서, 제1 시점 및 제2 시점 사이의 시간 차이는 약 1일 내지 약 1년, 약 1일 내지 약 11개월, 약 1일 내지 약 10개월, 약 1일 내지 약 9개월, 약 1일 내지 약 8개월, 약 1일 내지 약 7개월, 약 1일 내지 약 6개월, 약 1일 내지 약 5개월, 약 1일 내지 약 4 개월, 약 1일 내지 약 3개월, 약 1일 내지 약 10주, 약 1일 내지 약 2개월, 약 1일 내지 약 6주, 약 1일 내지 약 1개월, 약 1일 내지 약 25일, 약 1일 내지 약 20일, 약 1일 내지 약 15 일, 약 1일 내지 약 10일, 약 1일 내지 약 5일, 약 2일 내지 약 1년, 약 5일 내지 약 1년, 약 10일 내지 약 1년, 약 15일 내지 약 1년, 약 20일 내지 약 1년, 약 25일 내지 약 1년, 약 1개월 내지 약 1년, 약 6주 내지 약 1년, 약 2개월 내지 약 1년, 약 3개월 내지 약 1년, 약 4개월 내지 약 1년, 약 5개월 내지 약 1년, 약 6개월 내지 약 1년, 약 7개월 내지 약 1년, 약 8개월 내지 약 1년, 약 9개월 내지 약 1년, 약 10개월 내지 약 1년, 약 11개월 내지 약 1년, 약 1일 내지 약 7일, 약 1일 내지 약 14일, 약 5일 내지 약 10일, 약 5일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 20일, 약 15일 내지 약 1개월, 약 15일 내지 약 2개월, 약 1주 내지 약 1개월, 약 2주 내지 약 1개월, 약 1개월 내지 약 3개월, 약 3개월 내지 약 6개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 5개월 내지 약 8개월, 또는 약 7개월 내지 약 9개월일 수 있다. 이러한 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 이상조절된 유전자(예를 들어, 본원에 기재된 이상조절된 유전자의 예 중 임의의 것)(예를 들어, MALT1 유전자)를 갖는 암이 있는 것으로 사전에 식별될 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 암의 유형 중 임의의 것을 갖는 것으로서 사전에 진단되었을 수 있다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 전이(예컨대, 하나 이상의 뇌 전이)를 가질 수 있다.

[0889] 위의 실시양태 중 일부에서, cfDNA는 ctDNA, 예컨대, MALT1-연관 ctDNA를 포함한다. 예를 들어, cfDNA는 ctDNA, 예컨대, MALT1-연관 ctDNA이다. 일부 실시양태에서, cfDNA의 적어도 일부 부분은 MALT1-연관 ctDNA인 것으로 결정되고, 예를 들어, 전체 cfDNA의 시퀀싱된 및/또는 정량화된 양은 MALT1 융합 및/또는 MALT1의 과발현을 갖는 것으로 결정된다.

[0890] 종양형성의 유전적 기초는 상이한 암 유형 간에 다를 수 있지만, 전이에 필요한 세포성 및 분자 메커니즘은 모든 고체 종양 유형에 대해 유사한 것으로 보인다. 전이 캐스케이드 동안에, 암 세포는 성장 억제 반응을 잃고, 점착성의 변경을 겪으며, 세포외 매트릭스 구성요소를 분해할 수 있는 효소를 생산한다. 이는 원래 종양으로부터의 종양 세포의 탈착, 새로 형성된 혈관계를 통한 순환계로의 침윤, 콜로니를 형성할 수 있는 유리한 원격 위치에서 종양 세포의 이동 및 유출을 야기한다.

[0891] 따라서, 또한, 본원은 암의 전이의 증상의 억제, 예방, 예방의 보조, 또는 감소를 필요로 하는 대상체에서 암의 전이의 증상을 억제하거나, 예방하거나, 예방을 보조하거나, 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 본원에 기재된 암 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다. *예를 들어*, 미국 공개공보 번호 2013/0029925; 국제 공개공보 번호 WO 2014/083567; 및 미국 특허 번호 No. 8,568,998 *참조*. 예컨대, 또한, Hezam K 등, *Rev Neurosci* 2018년 1월 26일;29:93-98; Gao L, 등, *Pancreas* 2015년 1월;44:134-143;

Ding K 등, *J Biol Chem* 2014년 6월 6일; 289:16057-71]; 및 문헌[Amit M 등, *Oncogene* 2017년 6월 8일; 36:3232-3239] 참고. 일부 실시양태에서, 암은 MALT1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가적인 요법 또는 본원에 기재된 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 예를 들어, 제1 또는 제2 MALT1 프로테아제 억제제.

[0892] 용어 "전이"는 당업계에 알려진 용어이며, 대상체의 원발성 종양으로부터 원위의 부위에서의 추가적인 종양(예컨대, 고체 종양)의 형성을 의미하며, 여기서 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다.

[0893] MALT1-연관 암을 갖는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이의 발달의 위험을 감소시키는 방법이 또한 제공되며, 이는 MALT1-연관 암이 있는 것으로서 대상체를 선택하거나 식별하거나 진단하는 단계 및 MALT1-연관 암이 있는 것으로서 선택되거나 식별되거나 진단된 대상체에 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. MALT1-연관 암이 있는 대상체에 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험을 감소시키는 방법이 또한 제공된다. MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험의 감소는 치료 전 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험과 비교될 수 있거나, 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사한 또는 동일한 MALT1-연관 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다.

[0894] 어구 "전이 발달의 위험"은 원발성 종양을 갖는 대상체에서 일정 기간에 걸쳐 대상체의 원발성 종양으로부터 원위의 부위에 추가적인 종양(예컨대, 고체 종양)이 발달할 위험을 의미하며, 여기서 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다. 암을 갖는 대상체에서 전이가 발달할 위험을 감소시키는 방법은 본원에 기재되어 있다.

[0895] 어구 "추가적인 전이가 발달할 위험"은 원발성 종양 및 원발성 종양으로부터 원위의 부위에 하나 이상의 추가적인 종양(여기서 하나 이상의 추가적인 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함함)을 갖는 대상체에서 원발성 종양으로부터 원위에 하나 이상의 추가의 종양이 발달할 위험을 의미하며, 여기서 추가의 종양은 원발성 종양과 동일한 또는 유사한 암 세포를 포함한다. 추가적인 전이가 발달할 위험을 감소시키는 방법은 본원에 기재되어 있다.

[0896] 본원에 기재된 일부 실시양태는 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 SLE와 같은 자가면역 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0897] 본원에 기재된 일부 실시양태는 만성 이식편대숙주병과 같은 염증성 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0898] 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법이 또한 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉하게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 접촉하게 하는 단계는 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 MALT1 프로테아제 활성을 갖는 포유동물 세포를 갖는 대상체에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 MALT1-연관 포유동물 암 세포이다.

[0899] 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법이 또한 제공되며, 이는 포유동물 세포를 화학식 (I)의 화합물과 접촉하게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접촉은 시험관내에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 접촉은 생체내에서 이루어진다. 일부 실시양태에서, 접촉하게 하는 단계는 생체내에서 이루어지며, 여기서 방법은 MALT1 프로테아제 활성을 갖는 포유동물 세포를 갖는 포유류에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 MALT1-연관 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 위장 포유동물 세포이다.

[0900] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 표시된 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, MALT1 프로테아제를 본원에 제공된 화합물과 "접촉하게 하는 것"은 MALT1 프로테아제를 갖는 대상체, 예컨대, 인간에 대한 본원에 제공된 화합물의 투여뿐만 아니라, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물을 MALT1 프로테아제를 함유하는 포유동물 세포성 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 도입하는 것을 포함한다.

[0901] 또한, 본원은 시험관내 또는 생체내에서 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 포유동물 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0902] 본원에 정의된 바와 같은 "MALT1 프로테아제 억제제"는 MALT1 억제 활성을 나타내는 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 억제제는 MALT1 프로테아제에 대해 선택적이다. 예시적인 MALT1 프로테아제 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 검정에서 측정된 바와 같이 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 MALT1 프로테아제에 대한 억제 활성(IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 억제제는 본원에 제공된 바와 같은 검정에서 측정된 바와 같이 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 MALT1 프로테아제에 대한 억제 활성(IC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0903] 본원에 사용된 바와 같이, "제1 MALT1 프로테아제 억제제" 또는 "제1 MALT1 억제제"는 본원에 정의된 바와 같은 MALT1 프로테아제 억제제이지만, 이는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, "제2 MALT1 프로테아제 억제제" 또는 "제2 MALT1 억제제"는 본원에 정의된 바와 같은 MALT1 프로테아제 억제제이지만, 이는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지 않는다. 제1 및 제2 MALT1 억제제 둘 모두가 본원에 제공된 방법에 존재하는 경우, 제1 및 제2 MALT1 프로테아제 억제제는 상이하다.

[0904] 예시적인 제1 및 제2 MALT1 프로테아제 억제제는 본원에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 MALT1 프로테아제 억제제는 예를 들어, JNJ-67856633 또는 CTX-177(ONO-7018)일 수 있다.

[0905] 어구 "유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에 투여될 때 (i) MALT1-연관 질환 또는 장애(예컨대, MALT1-연관 암)를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약독화, 호전 또는 제거하거나, (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 양에 상응할 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 인자, 예컨대, 특정 화합물, 질환 병태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체의 아이덴티티(예컨대, 체중)에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0906] 다른 실시양태는 약물로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0907] 다른 실시양태는 대상체에서 MALT1을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0908] 다른 실시양태는 암, 자가면역 장애 또는 염증성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0909] 다른 실시양태는 대상체에서 자가면역 장애(예를 들어, MALT1 연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 자가면역 장애는 류마티스 관절염, 다발성 경화증 또는 전신 홍반 루푸스(SLE)이다.

[0910] 일부 실시양태는 대상체에서 염증성 장애(예를 들어, MALT1 연관 염증성 장애)를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 염증성 장애는 만성 이식편대숙주병(cGVHD)이다.

[0911] 일부 실시양태는 대상체에서 암(예를 들어, MALT1 연관 암)을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0912] 따라서, MALT1-연관 암, 예를 들어, 본원에 공개된 예시적인 MALT1-연관 암으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 식별된 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 제공된다.

[0913] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 성숙 B-세포 신생물을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0914] T-세포 급성 림프모구성 백혈병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0915] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 암(예컨대, 본원에 개시된 암 중 임의의 것)을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0916] CBM 복합체 경로-연관 암이 있는 것으로 식별된 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0917] 대상체에서 MALT1-연관 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0918] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애, 자가면역 장애 및 염증성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0919] 따라서, 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0920] 또한, 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 경우, MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 식별되었거나 진단된 대상에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 결정된 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0921] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 추가로 본원에서 제공된다. 또한, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애가 있는 것으로 식별된 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0922] 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포에서 CBM 복합체 경로 활성을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포는 임의의 적절한 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 CBM 복합체 경로-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 MALT1-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 IAP2-MALT1 융합, IGH-MALT1 융합 또는 이들의 조합이다.

[0923] 대상체에서 암의 전이 증상을 억제하거나 예방하거나 예방을 보조하거나 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다. 이러한 방법은 본원에 기재된 암 중 하나 이상의 치료에 사용될 수 있다. *예를 들어*, 미국 공개공보 번호

2013/0029925; 국제 공개공보 번호 WO 2014/083567; 및 미국 특허 번호 No. 8,568,998 *참조*. 예컨대, 또한, Hezam K 등, *Rev Neurosci* 2018년 1월 26일;29:93-98; Gao L, 등, *Pancreas* 2015년 1월;44:134-143; Ding K 등, *J Biol Chem* 2014년 6월 6일; 289:16057-71]; 및 문헌[Amit M 등, *Oncogene* 2017년 6월 8일; 36:3232-3239] 참고. 일부 실시양태에서, 암은 MALT1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가적인 요법 또는 본원에 기재된 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 예를 들어, 제1 또는 제2 MALT1 프로테아제 억제제.

[0924] MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가 전이가 발생할 위험을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 제공된다. MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험의 감소는 치료 전 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험과 비교될 수 있거나, 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사한 또는 동일한 MALT1-연관 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다.

[0925] 본원에 기재된 일부 실시양태는 대상체에서 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 SLE와 같은 자가면역 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0926] 본원에 기재된 일부 실시양태는 대상체에서 만성 이식편대숙주병과 같은 염증성 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0927] 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 MALT1-연관 포유동물 암 세포이다.

[0928] 포유동물 세포 증식을 억제하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0929] 다른 측면에서, 본 발명은 대상체가 유효량의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물로 치료하는 것과 동시에, 전에 또는 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제로 치료되는 방법에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물을 특징으로 한다.

[0930] 다른 측면에서, 본 발명은 약물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0931] 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 MALT1을 억제하는 데 사용하기 위한 약물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0932] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 암, 자가면역 장애 또는 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0933] 일부 실시양태는 대상체에서 자가면역 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 자가면역 장애는 류마티스 관절염, 다발성 경화증 또는 전신 홍반 루푸스(SLE)이다.

[0934] 일부 실시양태는 대상체에서 염증성 장애(예를 들어, MALT1-연관 염증성 장애)을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 염증성 장애는 만성 이식편대숙주병(cGVHD)이다.

[0935] 일부 실시양태는 대상체에서 암(예를 들어, MALT1-연관 암)을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상은 하나 이상의 융합 단백질을 포함한다.

[0936] 따라서, MALT1-연관 암, 예를 들어, 본원에 공개된 예시적인 MALT1-연관 암으로 진단되거나 이를 갖는 것으로 식별된 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0937] 따라서, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 활성화된 B-세포 미만성 거대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 성숙 B-세포 신생물을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0938] T-세포 급성 림프모구성 백혈병이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 또한 본원에서 제공된다.

[0939] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 암(예컨대, 본원에 개시된 암 중 임의의 것)을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0940] CBM 복합체 경로-연관 암이 있는 것으로 식별된 대상체에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0941] 대상체에서 MALT1-연관 암을 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0942] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애, 자가면역 장애 및 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학적 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 따라서, 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 본원에서 제공된다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 대상체에서 MALT1-연관 자가면역 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 또한, 대상체에서 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 본원에서 제공된다. 일부 경우, MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 식별되거나 진단된 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 본원에서 제공된다. MALT1-연관 염증성 장애가 있는 것으로 결정된 대상체에서 MALT1-연관 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0943] 대상체에서 CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 추가로 본원에서 제공된다. 또한, CBM 복합체 경로-연관 질환 또는 장애가 있는 것으로 식별된 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 본원에서 제공된다.

[0944] 포유동물 세포 증식을 억제하는 데 사용하기 위한 약물 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포에서 CBM 복합체 경로 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 포유동물 세포는 임의의 적절한 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 CBM 복합체 경로-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 포유동물 MALT1-연관 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준의 조절이상을 갖는다. 일부 실시양태에서, MALT1 유전자, MALT1 프로테아제 단백질 또는 이들 중 임의의 것의 발현 또는 활성 또는 수준은 IAP2-MALT1 융합, IGH-

MALT1 융합 또는 이들의 조합이다.

[0945] 대상체에서 암의 전이의 증상을 억제하거나, 예방하거나, 예방을 보조하거나, 감소시키는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 MALT1-연관 암이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 추가적인 요법 또는 본원에 기재된 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 예를 들어, 제1 또는 제2 MALT1 프로테아제 억제제.

[0946] MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가 전이가 발생할 위험을 감소시키는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 제공된다. MALT1-연관 암이 있는 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험의 감소는 치료 전 대상체에서 전이 또는 추가적인 전이가 발달할 위험과 비교될 수 있거나, 치료를 받지 않았거나 상이한 치료를 받은 유사한 또는 동일한 MALT1-연관 암을 갖는 대상체 또는 대상체의 집단과 비교될 수 있다.

[0947] 본원에 기재된 일부 실시양태는 대상체에서 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 SLE와 같은 자가면역 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0948] 본원에 기재된 일부 실시양태는 대상체에서 만성 이식편대숙주병과 같은 염증성 장애(예를 들어, MALT1-연관 자가면역 장애)를 치료하는 데 사용하기 위한 약물의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0949] 포유동물 세포에서 MALT1 프로테아제 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 면역 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 세포는 포유동물 암 세포이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 암이다. 일부 실시양태에서, 포유동물 암 세포는 MALT1-연관 포유동물 암 세포이다.

[0950] 포유동물 세포 증식을 억제하는 데 사용하기 위한 약물 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 용도가 또한 본원에서 제공된다.

[0951] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화합물 또는 약학 조성물로 치료하는 것과 동시에, 전에 또는 후에 투여되는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용하기 위한 약물의 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0952] 의학 종양학의 분야에서는 암이 있는 각각의 대상체를 치료하기 위해 상이한 형태의 치료의 조합을 사용하는 것이 일반적인 관행이다. 의학 종양학에서, 본원에 제공된 조성물 이외에 이러한 공동 치료 또는 요법의 다른 구성요소(들)는 예를 들어, 수술, 방사선요법 및 화학요법제, 예컨대, 다른 프로테아제 억제제, 키나제 억제제, 신호 전달 억제제 및/또는 단클론 항체일 수 있다.

[0953] 예를 들어, 수술은 개복 수술 또는 최소 침습 수술일 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 암 치료에 대한 아쥬반트로서 유용할 수 있으며, 즉, 이들은 하나 이상의 추가적인 요법 또는 치료제, 예를 들어, 동일한 또는 상이한 작용 메커니즘에 의해 작동하는 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 추가적인 치료제 또는 추가적인 요법의 투여 전에 사용될 수 있다. 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에 일정 기간 동안 하나 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 다음, 대상체는 종양의 적어도 부분적 절제를 겪을 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 종양의 적어도 부분적 절제 전에 종양의 크기(예컨대, 종양 부담)를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에 일정 기간 동안 및 하나 이상 라운드의 방사선요법 하에서 하나 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료는 하나 이상의 라운드의 방사선요법 전에 종양의 크기(예컨대, 종양 부담)를 감소시킨다.

[0954] 일부 실시양태에서, 대상체는 제1 MALT1 억제제, 키나제 억제제, 면역요법, 세포 또는 유전자 요법 또는 방사선(예를 들어, 방사성 요오드)과 같은 표준 요법(예를 들어, 화학요법제의 투여)에 대해 불응성 또는 불내성인 암(예를 들어, 국소적으로 진행성 또는 전이성 종양)이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전 요법 (예를 들어, 화학요법제, 예컨대, 제1 MALT1 억제제 또는 다른 프로테아제 억제제, 면역요법 또는 방사선(예컨대, 방

사성 요오드)의 투여)에 불응성 또는 불내성인 암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 종양)이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 표준 요법이 없는 암(예컨대, 국소 진행성 또는 전이성 종양)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 MALT1-프로테아제 억제제 나이브이다. 예를 들어, 대상체는 선택적 MALT1-프로테아제 억제제를 이용한 치료에 대해 나이브이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 MALT1-프로테아제 억제제 나이브가 아니다.

[0955] 본원에 기재된 방법 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 추가적인 요법 또는 치료제(예를 들어, 화학요법제 또는 면역조절제)로부터 선택된 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여 투여된다. 추가 요법 또는 치료제는 본원에 기재된 것 중 임의의 것과 같은 적절한 추가 요법 또는 치료제일 수 있다.

[0956] 추가 치료제의 비-제한적 예는 다음과 같다: 다른 MALT1-표적화된 치료제(즉: 제1 또는 제2 MALT1 프로테아제 억제제, 예를 들어, JNJ-67856633 또는 CTX-177(ONO-7018)), 다른 프로테아제 억제제, 키나제 억제제(예를 들어, BTK 또는 EGFR 억제제와 같은 수용체 티로신 키나제-표적화된 치료제), 신호 형질도입 경로 억제제, 관문 억제제, 세포자멸사 경로 조절제(예를 들어, 베네토클렉스 또는 오바타클렉스); 세포독성 화학요법제, 혈관신생 표적 요법, 면역 표적 치료제(항체 및 세포 기반 면역요법, 항체-약물 접합체 포함) 및 방사선요법.

[0957] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제는 별도의 투여량으로 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제는 임의의 순서로 순차적으로 별도의 투여량으로 투여된다.

[0958] 일부 실시양태에서, 다른 MALT1-표적화된 치료제는 MALT1 억제 활성을 나타내는 다른 프로테아제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 MALT1-표적화된 치료적 억제제는 MALT1 프로테아제에 대해 선택적이다. 예시적인 MALT1 프로테아제 억제제는 본원에 기재된 바와 같은 검정에서 측정된 바와 같이 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 MALT1 프로테아제에 대한 억제 활성(IC_{50})을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, MALT1 프로테아제 억제제는 본원에 제공된 바와 같은 검정에서 측정된 바와 같이 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만 또는 약 1 nM 미만의 MALT1 프로테아제에 대한 억제 활성(IC_{50})을 나타낼 수 있다.

[0959] 프로테아제-표적화된 치료제(예를 들어, 제1 MALT1 억제제 또는 제2 MALT1 억제제)의 비-제한적인 예는 JNJ-67856633 및 CTX-177(ONO-7018)을 포함한다.

[0960] 다중 키나제 억제제의 비-제한적인 예는 알렉티닙(9-에틸-6,6-디메틸-8-[4-(모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]-11-옥소-6,11-디하이드로-5H-벤조[b]카르바졸-3-카르보니트릴); 아무바티닙(MP470, HPK56)(N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-4-([1]벤조푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르보티오아미드); 아파티닙(YN968D1)(N-[4-(1-시아노사이클로펜틸) 페닐-2-(4-피콜릴)아미노-3-니코틴아미드 메탄설포네이트); 카보잔티닙(Cometriq XL-184)(N-(4-((6,7-디메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N'-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드); 도비티닙(TKI258; GFKI-258; CHIR-258)((3Z)-4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-일리덴]퀴놀린-2-온);
파미티닙(5-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-3-메틸-6,7-디하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온); 페드라티닙(SAR302503, TG101348)(N-(2-메틸-2-프로파닐)-3-{[5-메틸-2-({4-[2-(1-피롤리디닐)에톡시]페닐}아미노)-4-피리미디닐]아미노}벤젠설폰아미드); 포레티닙(XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089)(N1'-[3-플루오로-4-[[6-메톡시-7-(3-모르폴리노프로폭시)-4-퀴놀릴]옥시]페닐]-N1-(4-플루오로페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드); 포스타만티닙(R788)(2H-피리도[3,2-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온, 6-[[5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐]아미노]-2,2-디메틸-4-[(포스포노옥시)메틸]-, 나트륨염(1:2)); 일로라세르팁(ABT-348)(1-(4-(4-아미노-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-c]피리딘-3-일)페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아); 렌바티닙(E7080, 렌비마)(4-[3-클로로-4- (사이클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드); 모테사닙(AMG 706)(N-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)-2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]피리딘-3-카르복사미드); 닌테다닙(3-Z-[1-(4-(N-((4-메틸-피페라진-1-일)-메틸카르보닐)-N-메틸-아미노)-아닐리노)-1-페닐-메틸렌]-6-메티옥시카르보닐-2-인돌리논); 포나티닙(AP24534)(3-(2-이미다조[1,2-b]피리다진-3-일에티닐)-4-메틸-N-[4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드); PP242(토르키닙)(2-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-1H-인돌-5-올); 퀴자르티닙(1-(5-(*tert*-부틸)이속사졸-3-일)-3-(4-(7-(2-모르폴리노에톡시)벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-일)페닐)우레아); 레고라페닙(BAY 73-4506, 스티바르가)(4-[4-({[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)-3-플루오로페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 하이드레이트); RXDX-105(CEP-

32496, 아게라페닙)(1-(3-((6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일)옥시)페닐)-3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)이속사졸-3-일)우레아); 세막사닙(SU5416)((3Z)-3-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-1,3-디하이드로-2H-인돌-2-온); 시트라바티닙(MGCD516, MG516)(N-(3-플루오로-4-{[2-(5-{[(2-메톡시에틸)아미노]메틸}-2-피리디닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일]옥시}페닐)-N'-(4-플루오로페닐)-1,1-사이클로프로판디카르복사미드); 소라페닙(BAY 43-9006)(4-[4-[[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복사미드); 반데타닙(N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴나졸린-4-아민); 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK, ZK222584)(N-(4-클로로페닐)-4-(피리딘-4-일메틸)프탈라진-1-아민); AD-57 (N-[4-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아); AD-80 (1-[4-(4-아미노-1-프로판-2-일피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아); AD-81 (1-(4-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-2-메틸페닐)-5-(티오펜-2-일)니코틴아미드); BPR1K871 (1-(3-클로로페닐)-3-(5-(2-((7-(3-(디메틸아미노)프로폭시)퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)티아졸-2-일)우레아); CLM3 (1-페네틸-N-(1-페닐에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민); EBI-907 (N-(2-클로로-3-(1-사이클로프로필-8-메톡시-3H-피라졸로[3,4-c]이소퀴놀린-7-일)-4-플루오로페닐)-3-플루오로프로판-1-설폰아미드); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-에틸-1-피페라지닐)메틸]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[4-[[6-(메틸아미노)-4-피리미디닐]옥시]페닐]-우레아); NVP-BBT594 (BBT594)(5-((6-아세트아미도피리미딘-4-일)옥시)-N-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)인돌린-1-카복사미드); PD173955 (6-(2,6-디클로로페닐)-8-메틸-2-(3-메틸설파닐아닐리노)피리도[2,3-d]피리미딘-7-온); PP2 (4-아미노-5-(4-클로로페닐)-7-(디메틸에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘); PZ-1(N-(5-(*tert*-부틸)이속사졸-3-일)-2-(4-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H벤조[d]이미다졸-1-일)페닐)아세트아미드); RPI-1 (1,3-디하이드로-5,6-디메톡시-3-[(4-하이드록시페닐)메틸렌]-H-인돌-2-온; (3E)-3-[(4-하이드록시페닐)메틸리덴]-5,6-디메톡시-1H-인돌-2-온); SGI-7079 (3-[2-[[3-플루오로-4-(4-메틸-1-피페라지닐)페닐]아미노]-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-벤젠아세토니트릴); SPP86 (1-이소프로필-3-(페닐에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민); SU4984(4-[4-[(E)-(2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]페닐]피페라진-1-카르발데하이드); 수니티닙(SU11248)(N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카복사미드); TG101209(N-*tert*-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠설폰아미드); 위타페린 A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-디하이드록시-5,6:22,26-디에폭시에르고스타-2,24-디엔-1,26-디온); XL-999 ((Z)-5-((1-에틸피페리딘-4-일)아미노)-3-((3-플루오로페닐)(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸렌)인돌린-2-온); BPR1J373 (5-페닐티아졸-2-일아민-피리미나이드 유도체); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)비닐)-N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸벤즈아미드); SW-01 (사이클로벤자프린 하이드로클로라이드); XMD15-44 (N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-3-(피리딘-3-일에티닐)벤즈아미드 (구조로부터 생성됨)); ITRI-305 (DON5TB, DIB003599); BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)에틸)-1-메톡시-4-(4-메틸-6-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)피리미딘-2-일)사이클로헥산-1-카복사미드); BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; NMS-E668; TAS0286/HM05; TPX0046; 및 N-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-(4-에톡시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)아세트아미드를 포함한다.

[0961] 수용체 티로신 키나제 (예컨대, Trk) 표적화된 치료제의 비-제한적인 예는 아파티닙, 카보잔티닙, 세툭시맙, 크리조티닙, 다브라페닙, 엔트렉티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 파니투무맙, 페르투주맙, 수니티닙, 트라스투주맙, 1-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)-3-(4-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)-1-페닐-1H-피라졸-5-일)우레아, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005, TSR-011, GNF-4256, N-[3-[[2,3-디하이드로-2-옥소-3-(1H-피롤-2-일메틸렌)-1H-인돌-6-일]아미노]-4-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-우레아, AZ623, AZ64, (S)-5-클로로-N2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸)-N4-(5-이소프로폭시-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민, AZD7451, CEP-751, CT327, 수니티닙, GNF-8625 및 (R)-1-(6-(6-(2-(3-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-b]피리다진-3-일)-[2,4'-바이피리딘]-2'-일)피페리딘-4-올을 포함한다.

[0962] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 BRAF 억제제이다. BRAF 억제제의 비-제한적인 예는 다브라페닙, 베무라페닙 (RG7204 또는 PLX4032라고 또한 칭함), 소라페닙 토실레이트, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662(Bristol-Meyers Squibb), LGX818(Novartis), PLX3603(Hofmann-LaRoche), RAF265(Novartis), RO5185426(Hofmann-LaRoche) 및

GSK2118436(GlaxoSmithKline)을 포함한다. BRAF 억제제의 추가적인 예는 당업계에 알려져 있다.

[0963] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 표피 성장 인자 수용체 티프로신 키나제 억제제(EGFR)이다. 예를 들어, EGFR 억제제는 오시머티닙(메레렉티닙, 타그리소), 에를로티닙(타르세바), 게피티닙(이레사), 세툭시맙(에르비툭스), 네시투무맙(포트라자), 네라티닙(네를린스), 라파티닙(티커브), 파니투무맙(벡티빅스) 및 반데타닙(카프렐사)을 포함할 수 있다.

[0964] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 Ras-Raf-MEK-ERK 경로 억제제(예를 들어, 비니메티닙, 셀루메티닙, 엔코라페닙, 소라페닙, 트라메티닙 및 베무라페닙), PI3K-Akt-mTOR-S6K 경로 억제제(예를 들어, 에베롤리무스, 라파마이신, 페리포신, 템시롤리무스) 및 다른 키나제 억제제, 예컨대, 바리시티닙, 브리가티닙, 카프마티닙, 다누세르팁, 이브루티닙, 밀시클립, 케르세틴, 레고라페닙, 룩소리티닙, 세막사닙, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736((R)-아미노-N-[5,6-디하이드로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-1H피롤로[4,3,2-ef][2,3]벤조디아제핀-8-일]-사이클로헥산아세트아미드), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 및 TG101209(N-*tert*-부틸-3-(5-메틸-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤젠설폰아미드)이다.

[0965] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 BTK 억제제이다. BTK 억제제의 비-제한적인 예는 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 자누브루티닙, 피르토브루티닙 및 NX-2127을 포함한다.

[0966] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 Bcl-2 억제제이다. Bcl-2 억제제의 비-제한적인 예는 베네토클락스, 나비토클락스, 오블리메르센, 오바토클락스 및 AT-101을 포함한다.

[0967] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 PI3K 억제제이다. PI3K 억제제의 비-제한적인 예는 이델라리십, 코판리십, 두벨리십, 알페리십, 타셀리십, 부팔리십, 움브라리십 및 코판리십을 포함한다.

[0968] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제의 비-제한적인 예는 에베롤리무스, 템시롤리무스 및 리다포롤리무스를 포함한다.

[0969] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 HDAC 억제제이다. HDAC 억제제의 비-제한적 예는 보리노스타트, 로미뎁신, 벨리노스타트, 키다마이드, 파노비노스타트, CXD101 및 아벡시노스타트를 포함한다.

[0970] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 관문 억제제이다. 체크포인트 억제제의 비-제한적인 예는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559(MDX-1105), AMP-224, 및 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0971] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 세포독성 화학요법제이다. 세포독성 화학요법제의 비-제한적인 예는 삼산화비소, 블레오마이신, 벤다무스틴, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포시드, 플루오로우라실, 젬시타빈, 이리노테칸, 로무스틴, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테모졸로미드 및 빈크리스틴을 포함한다.

[0972] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 혈관형성-표적화된 치료제이다. 혈관형성-표적화된 요법의 비-제한적인 예는 레날리도마이드, 엔자스타우린, 아플리버셉트 및 베바시주맙을 포함한다.

[0973] 일부 실시양태에서, 추가적인 요법 또는 치료제는 히스티딜-tRNA 합성효소(HRS) 폴리펩티드 또는 HRS 폴리펩티드를 코딩하는 발현가능한 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0974] 용어 "면역요법"은 면역계를 조정하는 약제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계의 조절인자의 발현 및/또는 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역계 조절인자의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 세포의 활성을 동원 및/또는 향상시킬 수 있다.

[0975] 일부 실시양태에서, 면역요법은 세포 면역요법(예를 들어, 적응 T-세포 요법, 수지상 세포 요법, 자연 살해 세포 요법)이다. 일부 실시양태에서, 세포성 면역요법은 시푸류셀-T(APC8015; 프로벤지™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)이다. 일부 실시양태에서, 세포성 면역요법은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포성 면역요법은 CAR-T 세포 요법이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 티사젠렉류셀(Kymria)이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 악시캅타젠 실로류셀(Yescarta)이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 브렉수캅타젠 오토류셀(Tecartus)이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법

은 렐마캅타젠 오토류셀이다. 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 요법은 ALLO-501이다.

[0976] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체 요법(예를 들어, 단클론 항체, 컨쥬게이션된 항체 또는 이중특이적 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항체 요법은 베바시주맙(엠바스티™, 아바스틴®), 트라스투주맙(허셉틴®), 아벨루맙(바벤시오®), 리툭시맙(맙테라™, 리툭산®), 인간 히알루로니다제가 있는 리툭시맙(리툭산 히셀라™), 에드레콜로맙(파노렉스), 다라투무맙(다잘렉스®), 올라라투맙(라트루보™), 오파투무맙(아르제라®), 알렘투주맙(캄파트®), 세툭시맙(얼비툭스®), 오레고보맙, 펨브롤리주맙(키트루다®), 디누틱시맙(유니툭신®), 오비누투주맙(가자이바®), 트레멜리무맙(CP-675,206), 라무시루맙(사이람자®), 유블리툭시맙(TG-1101), 파니투무맙(벡티빅스®), 엘로투주맙(엠플리시티™), 아벨루맙(바벤시오®), 네시투무맙(포트라자™), 시름투주맙 (UC-961), 이브리투모맙(제발린®), 이사툭시맙(SAR650984), 니모투주맙, 프레솔리무맙(GC1008), 리릴루맙(INN), 모가물리주맙(포텔리지오®), 피클라투주맙(AV-299), 데노수맙(엑스게바®), 렌질루맙, 아벨루맙, 스파탈리주맙, 펨브롤리주맙, 유토밀루맙, 유블리툭시맙, 블리나투모맙, 가니투맙, 우렐루맙, 피딜리주맙, 아마툭시맙, 모수네투주맙(BTCT4465A), CD20-TCB, RO7082859, XmAb13676, 글로피타맙, CD20-TDB, 오드로넥스타맙(REGN1979), IGM-2323, BTCT4465A, AMG-562 또는 TTI-621이다.

[0977] 일부 실시양태에서, 면역요법은 항체-약물 컨쥬게이트이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 컨쥬게이트는 젬투주맙 오조가미신(마일로타그™), 이노투주맙 오조가미신(베스폰사®), 브렌툭시맙 베도틴(애드세트리스®), 아도-트라스투주맙 엠탄신(TDM-1; 카드실라®), 미르베툭시맙 소라브탄신(IMGN853), 아네투맙 라브탄신, 폴라투주맙 베도틴, 론카스툭시맙 테시린(ADCT-402), 카미단루맙 테시린(ADCT-301) 또는 나라툭시맙 엠탄신(Debio 1562)이다.

[0978] 일부 실시양태에서, 면역요법은 블리나투모맙(AMG103; 블린사이토®) 또는 미도스타우린(라이답)을 포함한다.

[0979] 일부 실시양태에서, 면역요법은 독소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 데닐류킨 디프티톡스(온탁®)이다.

[0980] 일부 실시양태에서, 면역요법은 사이토카인 요법이다. 일부 실시양태에서, 사이토카인 요법은 인터류킨 2(IL-2) 요법, 인터페론 알파(IFNα) 요법, 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF) 요법, 인터류킨 12(IL-12) 요법, 인터류킨 15(IL-15) 요법, 인터류킨 7(IL-7) 요법 또는 에리스로포이에틴-알파(EPO) 요법이다. 일부 실시양태에서, IL-2 요법은 알데스류킨(프로류킨®)이다. 일부 실시양태에서, IFNα 요법은 인트론A®(로페론-A®)이다. 일부 실시양태에서, G-CSF 요법은 필그라스팀(뉴포젠®)이다.

[0981] 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 체크포인트 억제제이다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙(여보이®) 또는 트레멜리무맙 (CP-675,206)이다. 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙(키트루다®) 또는 니볼루맙(옵디보®)이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(티센트릭®), 아벨루맙(바벤시오®) 또는 두르발루맙(임핀지™)이다.

[0982] 일부 실시양태에서, 면역요법은 mRNA-기반 면역요법이다. 일부 실시양태에서, mRNA-기반 면역요법은 CV9104이다(예컨대, Rausch 등 (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; 및 Kubler 등 (2015) J. Immunother Cancer 3:26 참고).

[0983] 일부 실시양태에서, 면역요법은 바실러스 칼메트-구에린(BCG) 요법이다.

[0984] 일부 실시양태에서, 면역요법은 종양용해성 바이러스 요법이다. 일부 실시양태에서, 종양용해성 바이러스 요법은 탈리모겐 알헤르파렙벡(T-VEC; 임리직®)이다.

[0985] 일부 실시양태에서, 면역요법은 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 인간 유두종바이러스(HPV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HPV 백신은 가다실®, 가다실9® 또는 서바릭스®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 B형 간염 바이러스 (HBV) 백신이다. 일부 실시양태에서, HBV 백신은 엔제릭스-B®, 리콤비백스 HB® 또는 GI-13020 (타모겐®)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 트윈릭스® 또는 페디아릭스®이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 비오박스ID®, 온코파지®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, 프로스트박®, 린도페피무트®, 시마백스-EGF, 라푸류셀-T(APC8024; 뉴벤지™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, 헵코르테스펜리시무트-L(Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, 프로스타타크®, DPX-서바이박 또는 비아겐푸마투셀-L(HS-110)이다.

[0986] 일부 실시양태에서, 면역요법은 펩티드 백신이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 백신은 네리페피무트-S(E75)(뉴백스™), IMA901 또는 SurVaxM(SVN53-67)이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 면역원성 개인 신생항원 백신이다 (예컨대, Ott 등 (2017) Nature 547: 217-221; Sahin 등 (2017) Nature 547: 222-226 참고). 일부 실시양태에서, 암 백신은 RGSH4K 또는 NEO-PV-01이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 DNA-기반 백신이다. 일부 실시양태에서, DNA-기반 백신은 맘마글로빈-A DNA 백신이다 (예컨대, Kim 등 (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940 참고).

[0987] 일부 실시양태에서, 면역-표적화된 약제는 알데스류킨, 인터페론 알파-2b, 이필리무맙, 람브롤리주맙, 니볼루맙, 프레드니손 및 시푸류셀-T로부터 선택된다.

[0988] 일부 실시양태에서, 추가 요법은 방사선요법이다. 방사선요법의 비-제한적인 예는 방사성요오드 요법, 외부-빔 방사선 및 라듐 223 요법을 포함한다.

[0989] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 GSK-3368715, PF-06821497, 세랄라세르팁; AZD6738, BI-894999, MAK-683, AZD-6738, 타미나데난트, TAK-981, MIK-665 또는 단바티르센이다.

[0990] 추가 키나제 억제제는 예를 들어, 미국 특허 번호 7,514,446; 7,863,289; 8,026,247; 8,501,756; 8,552,002; 8,815,901; 8,912,204; 9,260,437; 9,273,051; 미국 공개공보 번호 US 2015/0018336; 국제 공개공보 번호 WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075;

[0991] WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; WO 2016/075224; WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; WO 2014/011900에 기재된 것들을 포함하며, 이들 각각은 전문이 인용방식에 의해 본원에 원용된다.

[0992] 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 림프종에 대한 하나 이상의 표준 치료 요법을 투여받았다. 일부 실시양태에서, 이전에 투여된 표준 치료 요법은 폴라투주맙 베도틴, 셀리넥소르, 악시압타진 악시캅타젠 실로류셀(Yescarta), 티사젠렉류셀(Kymriah), 리툭시맙 및 폴라투주맙 베도틴과 조합한 벤다무스틴, 레날리도마이드와 조합한 타파시타맙 또는 인간 히알루로니다제와 조합한 리툭시맙(리툭산 히셀라)이다.

[0993] 일부 실시양태에서, 대상체는 림프종에 대한 표준 치료 요법을 동시에 받고 있다. 일부 실시양태에서, 표준 치료 요법은 폴라투주맙 베도틴, 셀리넥소르, 악시압타진 악시캅타젠 실로류셀(Yescarta), 티사젠렉류셀(Kymriah), 리툭시맙 및 폴라투주맙 베도틴과 조합한 벤다무스틴, 레날리도마이드와 조합한 타파시타맙 또는 인간 히알루로니다제와 조합한 리툭시맙(리툭산 히셀라)이다.

[0994] 약학 조성물

[0995] 약으로서 사용되는 경우, 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화학식 (I)의 화합물은 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약학 분야에 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료될 면적에 따라 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국부(경피, 표피, 안과적, 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함한 점막으로 포함), 폐 (*예컨대*, 분무기에 의한 것을 포함한 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 경구 투여는 1일 1회 또는 1일 2회 (BID) 투여용으로 제형화된 투여량 형태를 포함할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, *예를 들어*, 척수강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의해 이루어질 수 있다. 국부 투여를 위한 약학 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약학 담체, 수성, 분말 또는 유성 기재, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0996] 또한, 본원은 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 제조된 약학 조성물. 일부 실시양태에서, 조성물은 국부 투여에 적합하다. 본원에 제공된 조성물을 제조하는데 있어, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 예를 들어, 캡슐, 사셰(sachet), 종이 또는 기타 용기의 형태의 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반-고체 또는 액체 재료일 수 있다. 따라서, 조성물은 예를 들어, 활성 화합물의 중량 대비 최대 10%의 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사가능한 용액 및 멸균 패키징된 분말을 함유하는 정제, 알약, 분말, 로렌지, 사셰, 카셰(cachet), 엘릭서, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, (고체로서 또는 액체 매질 중) 에어로졸, 연고의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고체 경구 제형이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정제 또는 캡슐로서 제형화된다.

[0997] 추가로 본원은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물은 통상적인 약학 배합 기술에 따라 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학 담체와 친밀하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 담체는 원하는 투여 경로 (*예컨대*, 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고체 경구용 조성물이다.

[0998] 적합한 약학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약학적으로 허용가능한 담체 중 일부에 대한 설명은 미국 약사회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 발행된 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*에서 찾아볼 수 있다.

[0999] 약학 조성물을 제형화하는 방법은 수많은 출판물, 예컨대, 문헌[*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 제2판, 개정되고 확장됨*, 제1권 내지 제3권, Lieberman 등이 편집]; 문헌[*Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, 제1권 내지 제2권, Avis 등이 편집]; 및 문헌[*Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, 제1권 내지 제2권, Lieberman 등이 편집]; (Marcel Dekker, Inc.에 의해 출판됨)에서 기재되어 있다.

[1000] 경구 투여량 형태의 조성물을 제조하는데 있어, 일반적인 약학 매질 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 따라서 현탁액, 엘릭서 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 안정제, 착색제 등을 포함하며; 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고체 경구 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 적합한 바인더는 제한없이, 전분, 젤라틴, 자연적 당, 예컨대, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 자연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트라가칸트 또는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트 및 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 붕해제는 제한없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트 및 크산탄 검 등을 포함한다. 고체 경구 제제는 또한 당과 같은 물질로 코팅되거나 주요 흡수 부위를 조정하기 위해 장용-코팅될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 일반적으로 멸균수로 이루어질 것이며, 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 기타 성분을 첨가할 수 있다. 주사가능한 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 활용하여 제조될 수 있다. 본원의 약학 조성물은 투여량 유닛, *예컨대*, 정제, 캡슐, 분말, 주사제 및 티스푼 등에 따라, 본원에 기재된 바와 같은 유효 용량을 전달하는 데 필요한 활성 성분의 양을 함유할 것이다.

[1001] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물은 유닛 투여량 형태로 제형화될 수 있으며, 각각의 투여량은 약 5 내지 약 1,000 mg(1 g), 더 일반적으로 약 100 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "유닛 투여량 형태"는 인간 대상체 및 다른 대상체에 대한 일원화된 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 유닛을 지칭하며, 각각의 유닛은 적합한 약학 부형제와 공동으로 원하는 치료적 효과를 생산하도록 계산된 소정된 수량의 활성 재료 (즉, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유한다.

[1002] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 약 5 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면 이것이 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg 또는 약 45 mg 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다.

[1003] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 약 50 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면 이것이 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을

함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 80 mg 또는 약 160 mg의 활성 성분을 함유한다.

[1004] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 조성물은 약 500 mg 내지 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면 이것이 약 500 mg 내지 약 550 mg, 약 550 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 650 mg, 약 650 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 750 mg, 약 750 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 850 mg, 약 850 mg 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 950 mg 또는 약 950 mg 내지 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 화합물 또는 조성물을 구현한다는 것을 이해할 것이다.

[1005] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 1일 투여량은 성인 1인당 1일 1.0 내지 10,000 mg 이상 또는 그 중 임의의 범위로 광범위하게 다양할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 바람직하게는 치료를 받을 대상체의 증상에 따라 복용량을 조절하기 위해 활성 성분을 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 160, 200, 250 및 500밀리그램 함유한 정제 형태로 제공된다. 유효량의 약물은 일반적으로 1일당 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg 또는 그 중 임의 범위의 투여량 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 그 범위는 1일당 체중의 약 0.5 내지 약 500mg/kg 또는 그 중 임의의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 1일당 체중의 약 1.0 내지 약 250 mg/kg 또는 그 중 임의의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 1일당 체중의 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 또는 그 중 임의의 범위이다. 일례에서, 범위는 1일당 체중의 약 0.1 내지 약 50.0 mg/kg, 또는 그 중 임의의 양 또는 범위일 수 있다. 다른 예에서, 범위는 1일당 체중의 약 0.1 내지 약 15.0 mg/kg, 또는 그 중 임의의 범위일 수 있다. 또 다른 예에서, 범위는 1일당 체중의 약 0.5 내지 약 7.5 mg/kg 또는 그 중 임의의 양일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학 조성물은 1일 1 내지 4회의 처방으로 또는 1일 1회 투여량으로 투여될 수 있다.

[1006] 활성 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며, 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 투여될 최적의 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 따라서 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 의사에 의해 결정될 것이며 투여 방식, 투여되는 실제 화합물, 제제의 강도, 치료될 병태 및 질환 병태의 진행에 따라 달라질 수 있음이 이해될 것이다. 게다가, 대상체 반응, 연령, 체중, 식이요법, 투여 시간 및 대상체 증상의 중증도를 포함하여, 치료될 특정 대상체와 연관된 인자는 투여량을 조정할 필요성을 초래할 것이다.

[1007] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 60 mg/kg 또는 약 40 mg/kg 내지 약 70 mg/kg의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg 또는 약 100 mg/kg.

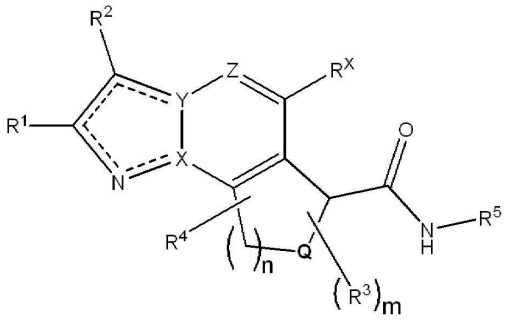
[1008] 당업자는 적합하고 알려져 있으며 일반적으로 허용되는 세포 및/또는 동물 모델을 사용한 생체내 및 시험관내 시험 둘 모두가 주어진 장애를 치료하거나 예방하는 테스트 화합물의 능력을 예측한다는 것을 인식할 것이다.

[1009] 당업자는 건강한 대상체 및/또는 주어진 장애를 앓고 있는 대상체에서, 최초의 인간 임상 시험, 용량 범위설정 및 효험 시험을 포함한 인간 임상 시험이 임상 및 의학 분야에 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[1010] 예를 들어, MALT1-연관 질환 또는 장애, 예컨대, 암의 치료에 유용한 약학 키트가 본원에서 제공되며, 이는 유효량의 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 원할 경우, 당업자에게 용이하게 명백할 것인 바와 같이, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 용기, 추가적인 용기 등과 같은 다양한 통상적인 약학 키트 구성요소 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 투여될 구성요소의 수량을 나타내는 삽입물 또는 라벨과 같은 지침서, 투여용 가이드라인 및/또는 구성요소를 혼합하기 위한 가이드라인이 또한 키트에 포함될 수 있다.

[1011] 추가 실시양태

[1012] 실시양태 1. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



[1013] (I)

[1014] 식 중,

[1015] 각각의 ---- 는 단일 또는 이중 결합이며;

[1016] Q는 $-CH_2-$, O 또는 NH이며;

[1017] X는 N 또는 C이며;

[1018] Y는 N 또는 C이며;

[1019] Z는 N 또는 CR^6이며;

[1020] 식 중, X 및 Y 중 하나가 N인 경우, X 및 Y 중 다른 하나는 C이며;

[1021] n은 1, 2 또는 3이며;

[1022] R^X는 수소 또는 할로겐이며;

[1023] R^1은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^AR^B$ 또는 하이드록실 및 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 C1-C3 알킬이며;

[1024] R^2는 수소, 할로겐, 아미노 또는 C1-C3 알킬이며;

[1025] 각각의 R^3 은 독립적으로 중수소, 할로겐, 하이드록실, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시 또는 C1-C3 할로알킬이며;

[1026] m은 0, 1, 2 또는 3이며;

[1027] R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴이며;

[1028] R^5는 페닐 또는 5-9원 헤테로아릴이며, 식 중, 각각의 R^5기는 R^8로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며;

[1029] R^6은 수소, 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, $-NR^CR^D$ 및 C1-C3 알킬이며;

[1030] 각각의 R^7은 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, C1-C3 할로알킬, 옥세타닐, $-NR^CR^D$, C1-C3 알킬 및 C3-C7 사이클로알킬;

[1031] 각각의 R^8은 할로겐; 시아노; 아미노; $-N=(S=O)(C1-C3\ 알킬)_2$; $-S(=O)_p(C1-C3\ 알킬)$; $-(C=O)NR^ER^F$; C1-C3 알콕시; 하이드록실로 임의로 치환된 C1-C3 할로알킬; C1-C3 할로알콕시; 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 아미노, C1-C3 할로알킬, 4-6원 헤테로사이클릴 또는 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴; 하이드록실, $-NR^ER^F$ 또는 C1-C3 알콕시로 임의로 치환된 C1-C4 알킬; 3-8원 헤테로사이클릴; 및 C3-C6 사이클로알콕시로부터 독립적으로 선택되며;

[1032] p는 1 또는 2이며; 그리고

[1033] R^A, R^B, R^C, R^D, R^E 및 R^F는 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C3-C6 사이클로알킬이거나 R^A 및 R^B 또는 R^C 및 R^D 또는 R^E 및 R^F는 부착되는 질소 원자와 함께 1개 내지 2개의 할로겐으로 임의로 치환된 4-6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물.

[1034] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 식 중, X는 N이며 Y는 C인 화합물.

[1035] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 식 중, Z는 N인 화합물.

[1036] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^X는 수소인 화합물.

[1037] 실시양태 5. 실시양태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 식 중, Q는 $-CH_2-$인 화합물.

[1038] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^1은 수소인 화합물.

[1039] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^1은 할로겐인 화합물.

[1040] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^2는 수소인 화합물.

[1041] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^2는 할로겐인 화합물.

[1042] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 식 중, n은 1인 화합물.

[1043] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 식 중, m은 1인 화합물.

[1044] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 식 중, 각각의 R^3은 독립적으로 중수소, 할로겐, 하이드록실, C3-C6 사이클로알킬, C1-C3 알킬, C1-C3 할로알킬, C1-C3 알콕시 또는 C1-C3 할로알콕시인 화합물.

[1045] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 식 중, m은 1이며 R^3은 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

[1046] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴인 화합물.

[1047] 실시양태 15. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 6원 헤테로아릴인 화합물.

[1048] 실시양태 16. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴인 화합물.

[1049] 실시양태 17. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^4는 R^7로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 4H-피라졸릴, 3H-피라졸릴 또는 티아조일인 화합물.

[1050] 실시양태 18. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^4는 비치환된 화합물.

[1051] 실시양태 19. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 식 중, 각각의 R^7은 C1-C3 할로알킬, C1-C3 알킬 및 사이클로알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

[1052] 실시양태 20. 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 5-9원 헤테로아릴인 화합물.

[1053] 실시양태 21. 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 치환된 5-6원 헤테로아릴인 화합물.

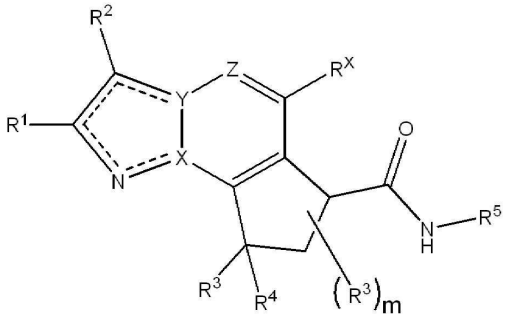
[1054] 실시양태 22. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^5는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^8로 임의로 치환된 3-피리딜 또는 4-피리딜인 화합물.

[1055] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐인 화합물.

[1056] 실시양태 24. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬, 아미노 또는 C1-C3 할로알킬로 임의로 치환된 5-6원 헤테로아릴인 화합물.

[1057] 실시양태 25. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 식 중, R^8 중 적어도 1개는 할로겐, 시아노, 하이드록실, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 하이드록실 또는 $-NR^ER^F$로 임의로 치환된 C1-C3 알킬, 아미노 또는 C1-C3 할로알킬로 임의로 치환된 5원 헤테로아릴인 화합물.

[1058] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (Ib)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 화합물

[1059]  (Ib)이다.

[1060] 실시양태 27. 1개 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 실시양태 1 내지 26 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

[1061] 실시양태 28. 암을 치료할 필요가 있는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 실시양태 27의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1062] 실시양태 29. 실시양태 28에 있어서, 암은 MALT1-연관 암인 방법.

[1063] 실시양태 30. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 암은 림프종인 방법.

[1064] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 림프종은 비-호지킨 림프종, DLBCL, 불응성 DLBCL, DLBCL의 (ABC) 하위유형, 외투 세포 림프종(MCL) 또는 변연부 림프종(MZL)인 방법.

[1065] 실시양태 32. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 암은 백혈병인 방법.

[1066] 실시양태 33. 실시양태 32에 있어서, 백혈병은 만성 림프구성 백혈병(CLL)인 방법.

[1067] 실시양태 34. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 암은 고형 종양인 방법.

[1068] 실시양태 35. 자가면역 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제27항에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1069] 실시양태 36. 실시양태 35에 있어서, 자가면역 장애는 만성 이식편대숙주병인 방법.

[1070] 실시양태 37. 실시양태 30 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 추가 요법 또는 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[1071] **실시예**

[1072] 물질 및 방법

[1073] 이의 염을 포함하여 본원에 제공된 화합물은 알려진 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 수많은 가능한 합성 경로 중 임의의 것에 따라 합성될 수 있다.

[1074] 본원에 제공된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합

한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, *예컨대*, 용매의 동결 온도로부터 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 재료(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1개 용매 또는 1개 초과 용매의 혼합물에서 실시될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 대한 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[1075] 본원에 제공된 화합물의 제조는 다양한 화학 기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호 기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 기의 화학은 예를 들어, 문헌[*Protecting Group Chemistry*, 제1판., Oxford University Press, 2000]; 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 제5판., Wiley-Interscience Publication, 2001]; 및 문헌[Peturssion, S. 등, "*Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry*," *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997)]에서 찾아볼 수 있다.

[1076] 습기나 공기에 민감한 반응은 무수 용매와 시약을 사용하여 질소나 아르곤하에서 수행되었다. 반응 진행은 일반적으로 Sanpont 사전코팅 TLC 플레이트, 실리카겔 GF-254, 층 두께 0.25 mm로 수행되는 분석적 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS)으로 결정되었다.

[1077] 전형적으로, 사용된 분석적 LC-MS 시스템은 20ADXR 펌프, SIL-20ACXR 자동샘플러, CTO-20AC 컬럼 오븐, M20A PDA 검출기 및 LCMS 2020 MS 검출기가 있는 양이온 검출 모드에서 전기분무 이온화를 갖는 Shimadzu LCMS-2020으로 구성되었다. 컬럼은 일반적으로 HALO a C18 30*5.0 mm, 2.7 μm였다. 이동상 A는 0.05% TFA를 함유한 물이고 이동상 B는 0.05% TFA를 함유한 아세토니트릴이다. 구배는 2.0분 동안 5% 이동상 B에서 100%까지 올리고, 0.7분 동안 유지한 다음, 0.05분 동안 5% 이동상 B로 되돌리고 0.25분 동안 유지한다. 컬럼 오븐(CTO-20AC)은 40.0℃의 온도에서 작동되었다. 유속은 1.5 mL/분이었고 주입량은 1 μl였다. PDA(SPD-M20A) 검출은 190-400 nm 범위였다. 이온화 가능한 공급원으로 전기 분무 이온화를 구성한 MS 검출기; 수집 모드: 스캔; 분무 가스 유량: 1.5 L/분; 건조 가스 흐름: 15 L/분; 검출기 전압: 튜닝 전압 ± 0.2 kv; DL 온도: 250℃; 열 블록 온도: 250℃; 스캔 범위: 90.00 - 900.00 m/z. ELSD(Alltech 3300) 검출기 매개변수: 드리프트 튜브 온도:60 ± 5℃; N_2 유량: 1.8 ± 0.2 L/분. 이동상 구배는 개별 화합물에 맞게 최적화되었다.

[1078] GC-MS 시스템은 일반적으로 FID 및 MS 검출기가 있는 Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra를 사용하여 수행되었다. 획득 모드의 MS 검출기: 시작 시간: 2.00분; 종료 시간:

[1079] 9.00분; ACQ 모드: 스캔; 이벤트 시간: 0.30초; 스캔 속도: 2000; 시작 m/z: 50.00; 종료 m/z: 550.00; 이온 공급원 온도: 200.00℃; 인터페이스 온도: 250.00℃; 용매 절단 시간: 2.00분.

[1080] 예비 HPLC 정제는 일반적으로 2489 UV 검출기가 있는 Waters 자동 정제 시스템(2545-2767)을 사용하여 수행되었다. 컬럼은 Waters C18, 19 x 150 mm, 5 μm였다. 이동상은 0.1% FA를 함유한 물 중 아세토니트릴(5-95%)의 혼합물로 구성되었다. 유속은 25 mL/분으로 유지되었고 주입량은 1200 μL였으며 UV 검출기는 254 nm와 220 nm의 두 채널을 사용하였다. 이동상 구배는 개별 화합물에 맞게 최적화되었다.

[1081] 키랄 분석 크로마토그래피는 Chiralpak AS, AD, Chiralcel OD, OJ Chiralpak IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH 컬럼(Daicel Chemical Industries, Ltd.);

[1082] (*R,R*)-Whelk-O1, (*S,S*)-Whelk-O1 컬럼(Regis technologies, Inc.); 헥산 중 등용매 시스템으로서 에탄올(%Et/Hex) 또는 헥산 중 이소프로판올(%IPA/Hex)의 언급된 백분율을 갖는 상이한 컬럼 크기(50x4.6mm, 100x4.6mm, 150x4.6mm, 250x4.6mm, 50x3.0mm, 100x3.0mm)의 키랄 셀룰로오스-SB, SC, SA 컬럼(YMC Co., Ltd.) 중 하나상에서 수행되었다.

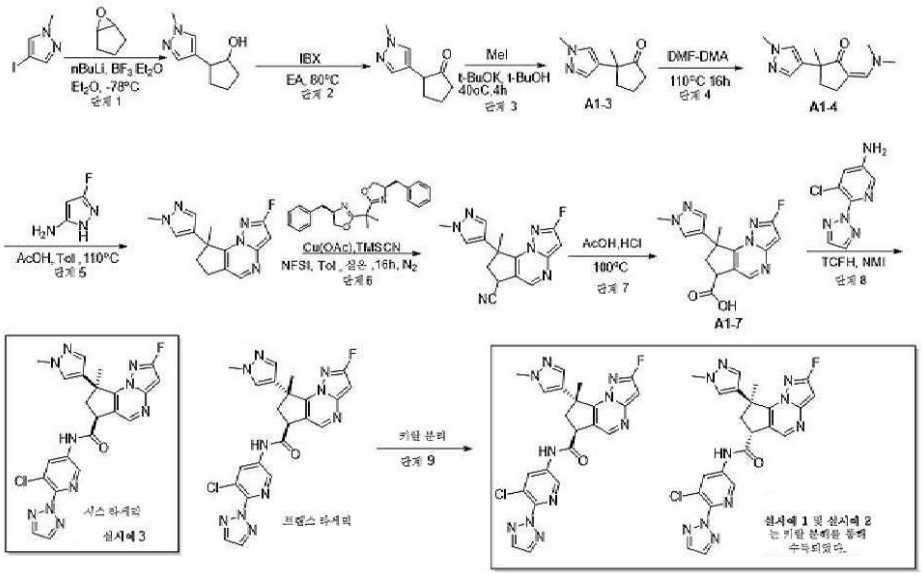
[1083] 마이크로파 조사를 사용하여 수행된 반응은 일반적으로 Biotage에서 제조한 Initiator를 사용하여 수행되었다. 용액의 농축은 감압하에서 회전 증발기상에서 수행되었다. 플래시 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 명시된 크기의 미리 포장된 카트리지에 있는 실리카겔(40-60 μM, 60 Å 기공 크기)상에서 Biotage 플래시 크로마토그래피 장치(Dyax Corp.)를 사용하여 수행되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 DMSO-d_6 용액에서 400 MHz 분광기로 획득되었다. 화학적 시프트를 백만분의 일(ppm) 단위로 보고하였다. 테트라메틸실란(TMS)을 DMSO-d_6 용액에서 내부 기준으로 사용하였고, 잔류 CH_3OH 피크 또는 TMS를 CD_3OD 용액에서 내부 기준으로 사용하였다. 결합 상수(J)는 헤르츠(Hz) 단위로 보고되었다. 키랄 분석 크로마토그래피는 등용매 시스템으로서 헥산 중 에탄올(%Et/Hex) 또는 헵탄 중 이소프로판올(%IPA/Hep)의 언급된 백분율을 갖는 Chiralpak AS, Chiralpak

AD, Chiralcel OD, Chiralcel IA 또는 Chiralcel OJ 컬럼(250x4.6 mm)(Daicel Chemical Industries, Ltd.) 중 하나상에서 수행되었다. 키랄 제조 크로마토그래피는 Chiralpak AS, AD, Chiralcel OD, OJ, Chiralpak IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH 컬럼(Daicel Chemical Industries, Ltd.); (*R,R*)-Whelk-O1, (*S,S*)-Whelk-O1 컬럼(Regis technologies, Inc.); 키랄 분석 크로마토그래피상에서 식별된 원하는 등용매 용매 시스템을 갖는 상이한 컬럼 크기(250x20mm, 250x30mm, 250x50mm)의 CHIRAL 셀룰로오스-SB, SC, SA 컬럼(YMC Co., Ltd.) 중 하나상에서 수행되었다.

[1084] 본원에 사용된 약어는 다음을 포함한다: -C(O)CH_3(Ac); 아세트산(AcOH); -OC(O)CH_3(OAc); 수성(aq); Cbz(벤질옥시카르보닐); *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIEA); *N;N*-디메틸포름아미드(DMF); 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI); EtOAc(EtOAc); 디에틸 에테르(에테르 또는 Et_2O); PE(PE); 그램(g); 시간(h 또는 hr); 2-프로판올(IPA); 질량 스펙트럼(ms 또는 MS); 마이크로리터(μL); 밀리그램(mg); 밀리리터(mL); 밀리몰(mmol); 분(분); 메틸 *t*-부틸에테르(MTBE); (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP); 체류 시간(R_t); 실온(rt 또는 RT); 포화 염화나트륨 수용액(염수); 트리플루오로아세트산(TFA); 테트라하이드로푸란(THF); 플래시 크로마토그래피(FC); 액체 크로마토그래피(LC); 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LCMS 또는 LC-MS); 초임계 유체 크로마토그래피(SFC); *t*-부틸옥시카르보닐(Boc 또는 BOC); 디에틸아미노황 트리플루오라이드(DAST); DCM(DCM); 디메틸아세트아미드(DMA; DMAC); 디메틸설폭사이드(DMSO); 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(DPPP); 아세트산(HOAc); 3-클로로퍼옥시벤조산(m-CPBA); 메틸(Me); 메탄올(MeOH); N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(TCFH); N-메틸이미다졸(NMI); N-브로모숙신아미드(NBS); 박막 크로마토그래피(TLC).

[1085] 다음은 다음 실시예에서 사용된 화합물의 제조를 위한 대표적인 절차이거나 또는 상업적으로 이용 가능하지 않을 수 있는 다음 실시예에서 사용된 화합물로 치환될 수 있다.

[1086] **방법 A1**



[1087]

[1088] **실시예 1, 2: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1089] **실시예 3: (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1090] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1091] 단계 1: 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올

[1092] Et_2O(2 L) 중 4-요오도-1-메틸-피라졸(48 g, 231.8 mmol)의 용액에 n-부틸리듐(14.8 g, 231.8 mmol, 헥산 중

2.5 M)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 질소하에서 교반하였다. 위 혼합물에 6-옥사비사이클로[3.1.0]헥산(15 g, 178.3 mmol) 및 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(32.9 g, 231.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 질소하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화 암모늄(500mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 DCM/MeOH(10:1)로 용리하여 표제 화합물(8 g, 21% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 2H), 1.56-1.92 (m, 4H). LC-MS: m/z 167 $[M+H]^+$.

[1093] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1094] 에틸 아세테이트(250 mL) 중 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올(5 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 IBX(27.4 g, 45.1 mmol, 46% 순도)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응을 포화 수성 $NaHSO_3$(200 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 중탄산 나트륨 수용액(200 mL)으로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조한 후 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.6 g, 32% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 165 $[M+H]^+$.

[1095] 단계 3: 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(**A1-3**)

[1096] *t*-BuOH(60 mL) 중 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(3.9 g, 23.7 mmol)의 교반된 용액에 25℃에서 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트(2.9 g, 26.1 mmol)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(3.4 g, 23.7 mmol)을 40℃에서 적가하고 생성된 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(200mL)로 켄칭하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 THF/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(**A1-3**, 3.9 g, 82% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 179 $[M+H]^+$.

[1097] 단계 4: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(**A1-4**)

[1098] 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민(70 mL) 중 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(5.5 g, 30.8 mmol)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각한 후 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(**A1-4**, 5.5 g)을 적색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 234 $[M+H]^+$.

[1099] 단계 5: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1100] 톨루엔(20 mL) 중 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(2 g, 8.5 mmol)의 교반된 용액에 3-플루오로-1H-피라졸-5-아민(1 g, 10.3 mmol) 및 AcOH(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(2 g, 60% 수율)을 연황색 고체로 수득하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97-3.21 (m, 2H), 2.39-2.57 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 1H), 1.88 (s, 3H). LC-MS: m/z 272 $[M+H]^+$.

[1101] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1102] 톨루엔(80 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(2 g, 7.4 mmol)의 교반 용액에 (4*R*)-4-벤질-2-[1-[(4*R*)-4-벤질-4,5-디하이드로옥사졸-2-일]-1-메틸-에틸]-4,5-디하이드로옥사졸(641 mg, 1.8 mmol), 아세톡시구리(181 mg, 1.5 mmol), N-플루오로벤젠설폰이미드(3.4 g, 11.1 mmol) 및 TMSCN(3.7 g, 36.9 mmol)을 첨가하였다. 반응을 25℃에서 16시간 동안 질소하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여

미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 prep-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 4% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 297[M+H]$^+$.

[1103] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**)

[1104] AcOH(2 mL) 및 HCl(12M, 2 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(130 mg, 0.44 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 물(50 ml)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 표제 화합물(**A1-7**, 130 mg, 90% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 316 [M+H]$^+$.

[1105] 단계 8: **실시예 3** 및 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1106] ACN(10 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(165 mg, 523 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(123 mg, 628 μmol)의 교반된 용액에 TCFH(587 mg, 2.1 mmol) 및 NMI(215 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 DCM/MeOH(10:1)로 용리하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가로 정제하여 prep-HPLC로 **실시예 3**(*시스*-라세미 혼합물, 80 mg, 29% 수율)을 백색 고체로서 및 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복사미드(120 mg, 44% 수율)의 라세미 혼합물을 백색 고체로 수득하였다.

[1107] **실시예 3**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 1.88 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 [M+H]$^+$.

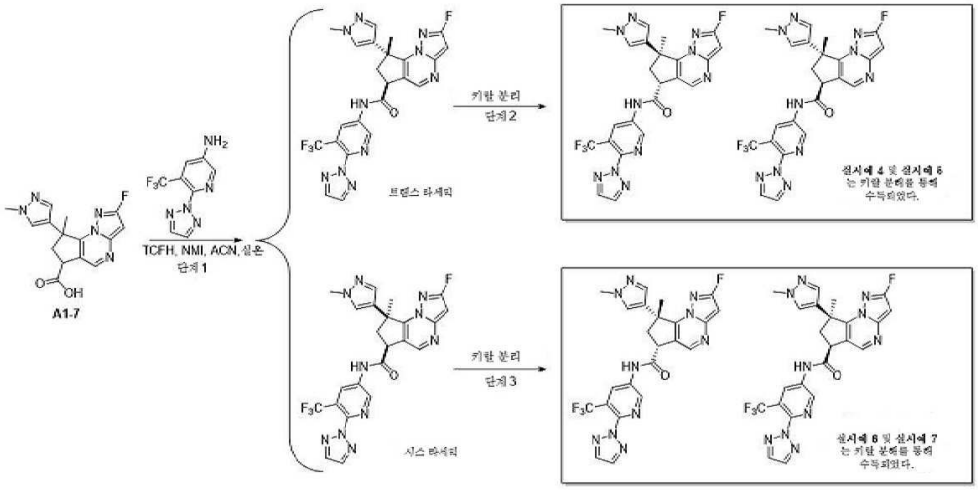
[1108] 단계 9: **실시예 1 및 실시예 2**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1109] 120 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART 셀룰로오스-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 등용매: 25분 동안 50% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.008; RT2(분): 19.257; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 3). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 1**(40.7 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 2**(33.9 mg, 28% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1110] **실시예 1**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.97 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 [M+H]$^+$.

[1111] **실시예 2**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.97 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 [M+H]$^+$.

[1112] **방법 A2**



[1113]

[1114] **실시예 4, 5: (6*R*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-yl)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*S*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1115] **실시예 6, 7: (6*R*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*S*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1116] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1117] 단계 1: *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1118] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 128 mg, 405.9 μmol) 및 6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(93 mg, 405.9 μmol)을 사용하여 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(65 mg, 30% 수율), LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(60 mg, 28% 수율), LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1119] 단계 2: 거울상이성질체를 분리하여 **실시예 4**및**실시예 5** 획득

[1120] 65 mg의 *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 등용매: 20분 동안 50% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 7.514; RT2(분): 19.166; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 4**(17 mg, 26% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 5**(24.6 mg, 37% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1121] **실시예 4**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 1.97 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1122] **실시예 5**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 1.97 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

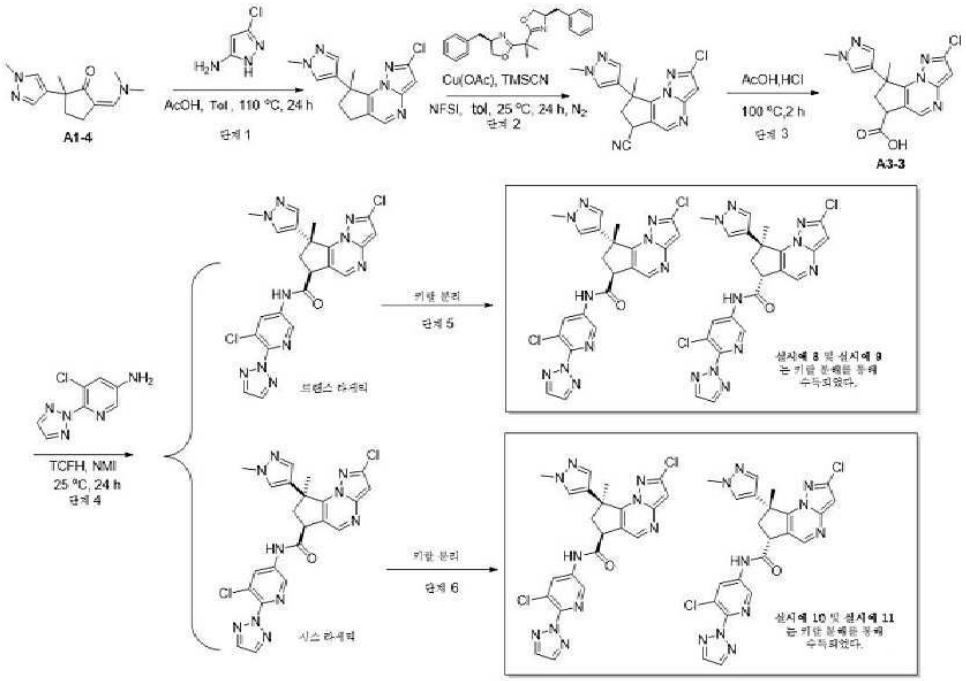
[1123] 단계 3: 거울상이성질체를 분리하여 **실시예 6**및**실시예 7** 획득

[1124] 60 mg의 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 등용매: 13분 동안 25% B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 8.968; RT2(분): 11.575; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 8). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 6**(23 mg, 38% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 7**(24.6 mg, 41% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1125] **실시예 6**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.20 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 2H) ,7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.69-2.88 (m, 2H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1126] **실시예 7**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.62 (s, 1H),7.34 (s, 1H), 6.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.69-2.88 (m, 2H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1127] **방법 A3**



[1128]

[1129] **실시예 8, 9: (6*S*,8*R*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1130] **실시예 10, 11: (6*S*,8*S*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-**

6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1131] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1132] 단계 1: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1133] 톨루엔(15 mL) 중 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)사이클로펜타-1-온(**A1-4**, 2.2 g, 9.43 mmol)의 교반된 용액에 3-클로로-1H-피라졸-5-아민(1.3 g, 11.3 mmol) 및 AcOH(1.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(10:1)로 용리하여 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.5 g, 44% 수율)을 연황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 288 $[M+H]^+$.

[1134] 단계 2: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1135] 톨루엔(40 mL) 중 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.1 g, 3.82 mmol)의 교반된 용액에 (4*R*)-4-벤질-2-[1-[(4*R*)-4-벤질-4,5-디하이드로옥사졸-2-일]-1-메틸-에틸]-4,5-디하이드로옥사졸(1.4 g, 3.8 mmol), 아세톡시구리(94 mg, 764 μmol), N-플루오로벤젠설폰이미드(1.8 g, 5.7mmol) 및 TMSCN(1.9 g, 19.1 mmol)을 첨가하였다. 반응을 25℃에서 24시간 동안 질소하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 미정제 생성물을 수득하였으며, 이를 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(240 mg, 17% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 313$[M+H]^+$.

[1136] 단계 3: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A3-3**)

[1137] **방법 A1 단계 7**과 유사하게 그러나 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(240 mg, 0.77 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(**A3-3**, 235 mg, 94% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 332 $[M+H]^+$.

[1138] 단계 4: *트랜스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1139] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(120 mg, 362 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(141 mg, 723 μmol)을 사용하여 그리고 25℃에서 24시간 동안 교반하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(25mg, 13 % 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(15 mg, 8 % 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1140] 단계 5: **실시예 8** 및 **실시예 9**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1141] 25 mg의 *트랜스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 13.764; RT2(분): 19.041; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 8**(8.9 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 9**(8.4 mg, 40% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1142] **실시예 8**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 1.99 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1143] **실시예 9**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 1.99 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

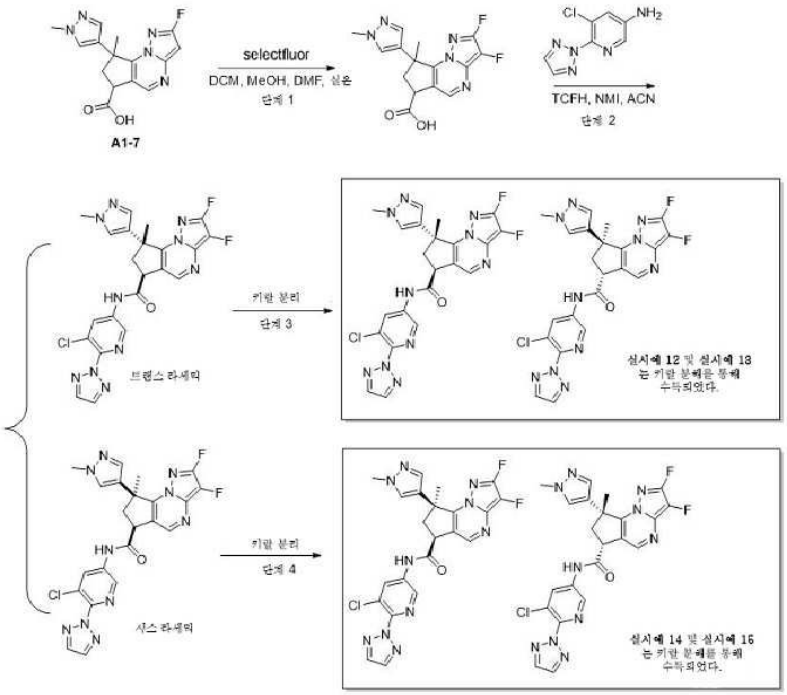
[1144] 단계 6: **실시예 10** 및 **실시예 11**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1145] 15 mg의 *시스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 14.519; RT2(분): 26.523; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 10**(2.4 mg, 15% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 11**(1.7 mg, 11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1146] **실시예 10**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.66-2.88 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1147] **실시예 11**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.67-2.88 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1148] **방법 A4**



[1149]

[1150] **실시예 12, 13: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-**

디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1151] **실시예 14, 15: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1152] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1153] 단계 1: 2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1154] DCM(18 mL) 및 MeOH(18 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 592 mg, 1.88 mmol)의 용액에 DMF(6 mL) 중 Selectfluor 불소화제(2.0 g, 5.63 mmol)를 첨가하였다. 반응을 25℃에서 16시간 동안 질소하에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 농축하고 잔류물을 물(50 ml)로 희석하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(130 mg, 12% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 334 $[M+H]^+$.

[1155] 단계 2: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1156] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(124 mg, 372 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(109 mg, 557 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(50 mg, 25% 수율), LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(25 mg, 13 % 수율), LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$.

[1157] 단계 3: **실시예 12** 및 **실시예 13**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1158] 50 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.925; RT2(분): 16.35; 샘플용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 6). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 12**(22.5 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 13**(11.6 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1159] **실시예 12**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.93 (s, 3H). LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$.

[1160] **실시예 13**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.93 (s, 3H). LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$.

[1161] 단계 4: **실시예 14** 및 **실시예 15**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

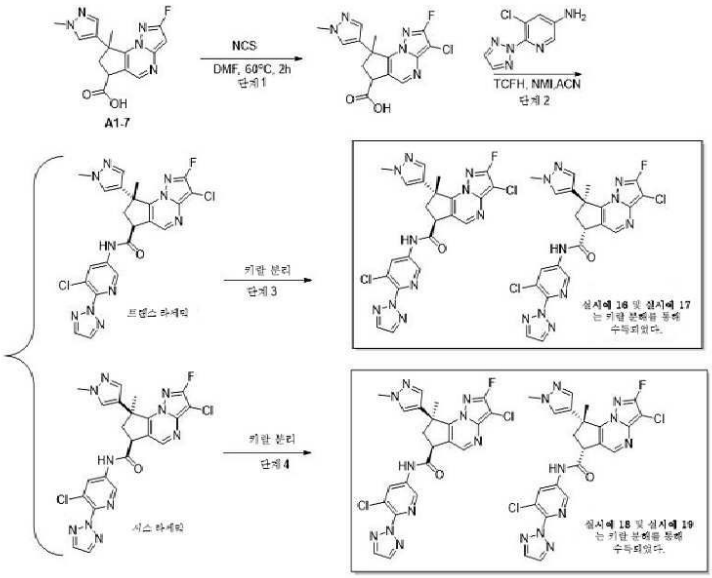
[1162] 25 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2,3-디플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.465; RT2(분): 13.025; 샘플용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 14**(9.8

mg, 38% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 15**(6.4 mg, 25% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1163] **실시예 14**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$.

[1164] **실시예 15**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 511 $[M+H]^+$.

[1165] **방법 A5**



[1166]

[1167] **실시예 16, 17: (6*S*,8*R*)-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1168] **실시예 18, 19: (6*S*,8*S*)-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1169] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1170] 단계 1: 3-클로로-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1171] DMF(10 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 100 mg, 317 μmol)의 용액에 NCS(85 mg, 634 μmol)를 첨가하였다. 반응을 60℃에서 2시간 동안 질소하에서 교반하였다. 반응을 25℃로 냉각하였다. 반응을 물(50 ml)로 희석하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(3x 50 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물(100 mg, 81% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 350 $[M+H]^+$.

[1172] 단계 2: *트랜스*-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-3-클로로

-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1173] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 3-클로로-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(130 mg, 372 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(110 mg, 556 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: *트랜스* 이성질체(35 mg, 17% 수율) 백색 고체, LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(25 mg, 12 % 수율), LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1174] 단계 3: **실시예 16** 및 **실시예 17**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1175] 35 mg의 *트랜스*-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 12.633; RT2(분): 17.731; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 6). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 16**(7.1 mg, 19% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 17**(11.5 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1176] **실시예 16**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1177] **실시예 17**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

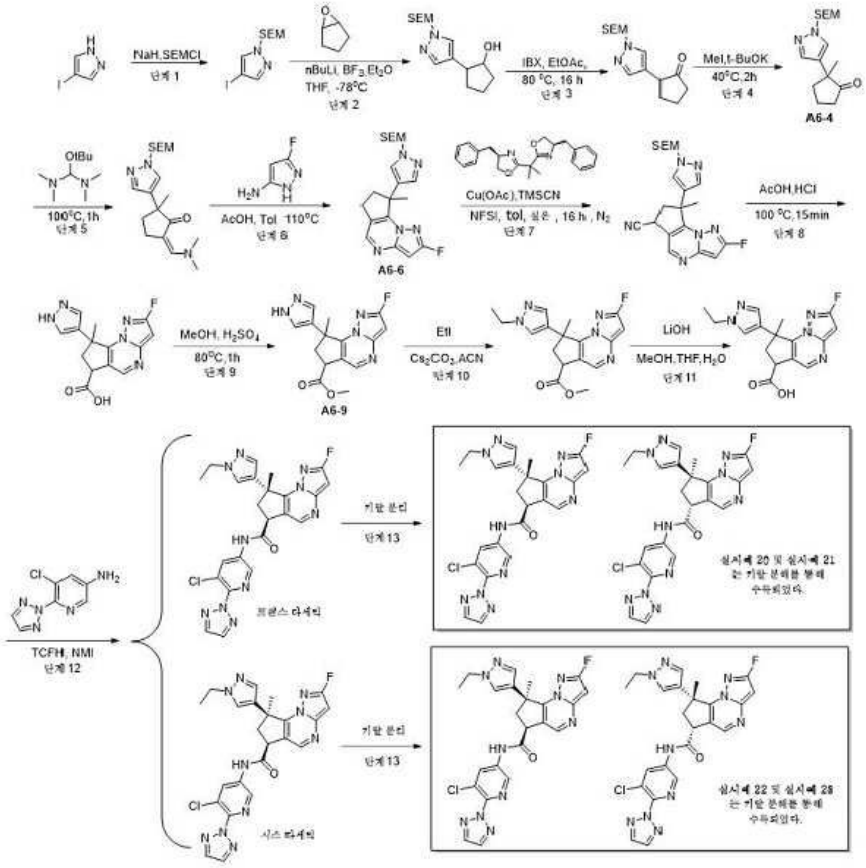
[1178] 단계 4: **실시예 18** 및 **실시예 19**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1179] 25 mg의 *시스*-3-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 8.045; RT2(분): 9.61; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 6). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 18**(4.1 mg, 15% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 19**(5.5 mg, 21% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1180] **실시예 18**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1181] **실시예 19**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1182] **방법 A6**



[1183]

[1184] **실시예 20, 21: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1185] **실시예 22, 23: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1186] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1187] 단계 1: 4-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸

[1188] THF(1.2 L) 중 4-요오도-1H-피라졸(100 g, 515.5 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 NaH(30.9 g, 773.3 mmol, 광유 중 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 2-(클로로메톡시)에틸-트리메틸-실란(128.9 g, 773.3 mmol)을 0℃에서 적가한 후 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(2500 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3x 2500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:3)로 용리하여 표제 화합물(130 g, 73% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 325 $[M+H]^+$.

[1189] 단계 2: 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올

[1190] Et_2O(800 mL) 중 4-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(50.1 g, 154.6 mmol)의 교반된 혼합물에 질소하에서 -90℃에서 n-부틸리튬(61.8 mL, 헥산 중 2.5 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -90℃에서 1시간 동안 질소하에서 교반하였다. 6-옥사비사이클로[3.1.0]헥산(10 g, 118.9 mmol) 및 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(21.9 g, 154.6 mmol)를 -90℃에서 첨가하고 혼합물을 질소하에서 -78℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화 암모늄(100 mL)으로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 200 mL)로 추출하였다. 조합

된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(2:1)로 용리하여 표제 화합물(9.6 g, 25% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 283 $[M+H]^+$.

[1191] 단계 3: 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1192] **방법 A1 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올(9.6 g, 34.0 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(6.5 g, 61% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 281 $[M+H]^+$.

[1193] 단계 4: 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(**A6-4**)

[1194] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(6.5 g, 23.2 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(**A6-4**, 3.4 g, 44% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 3H), 1.76-2.01 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.78-0.83 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LC-MS: m/z 295 $[M+H]^+$.

[1195] 단계 5: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1196] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(4.63 mL, 22.4 mmol) 중 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(3.3 g, 11.2 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 갈색 오일(4.5 g)로 수득하였으며 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 350 $[M+H]^+$.

[1197] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(**A6-6**)

[1198] 톨루엔(60 mL) 중 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(3.9 g, 8.9 mmol)의 교반된 용액에 3-플루오로-1H-피라졸-5-아민(1.8 g, 17.9 mmol) 및 AcOH(6 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(200 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하였고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하였다. 수득된 생성물을 prep-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(**A6-6**), 3 g, 79% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.44 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.04-3.21 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 0.84-0.90 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). LC-MS: m/z 388 $[M+H]^+$.

[1199] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1200] 톨루엔(20 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(4 g, 10.3 mmol)의 교반된 용액에 (4*R*)-4-벤질-2-[1-[(4*R*)-4-벤질-4,5-디하이드로옥사졸-2-일]-1-메틸-에틸]-4,5-디하이드로옥사졸(449 mg, 1.2 mmol), 아세톡시구리(255 mg, 2.1 mmol), N-플루오로벤젠설폰이미드(4.9 g, 15.5 mmol) 및 TMSCN(5.1 g, 51.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 질소하에서 교반하였다. 반응을 물(100 mL)을 첨가하여 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 26% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 413 $[M+H]^+$.

[1201] 단계 8: 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1202] AcOH(3 mL) 및 HCl(12M, 3 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(400 mg, 969 μmol)의 용액을 90℃

에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. pH를 2N 수산화 나트륨의 조심스러운 첨가로 ~6까지 조정하였다. 이후, 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 표제 화합물(300 mg, 77% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 302 $[M+H]^+$.

[1203] 단계 9: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A6-9**)

[1204] MeOH(10 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(600 mg, 1.9 mmol)의 교반된 용액에 진한 H_2SO_4 2방울을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(**A6-9**, 400 mg, 51% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$.

[1205] 단계 10: 메틸 8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1206] ACN(5 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(200 mg, 634 μmol)의 교반된 용액에 탄산 세슘(1.0 g, 3.2 mmol) 및 요오드에탄(495 mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(120 mg, 49% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 344 $[M+H]^+$.

[1207] 단계 11: 8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1208] MeOH(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 메틸 8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(120 mg, 349 μmol)의 교반된 용액에 물(2 mL) 중 LiOH(42 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 2M HCl을 사용하여 ~5까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(100 mg, 78% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 330 $[M+H]^+$.

[1209] 단계 12: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1210] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(100 mg, 304 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(57 mg, 293 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다:백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(60 mg, 37% 수율), LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(40 mg, 24 % 수율), LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$.

[1211] 단계 13: **실시예 20** 및 **실시예 21**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1212] 60 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.081; RT2(분): 18.654; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 20**(25.7 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 21**(22.6 mg, 37% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1213] **실시예 20**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (br, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.06-3.22 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.9Hz, 3H). LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$.

[1214] **실시예 21**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 6.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.05-3.22 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$.

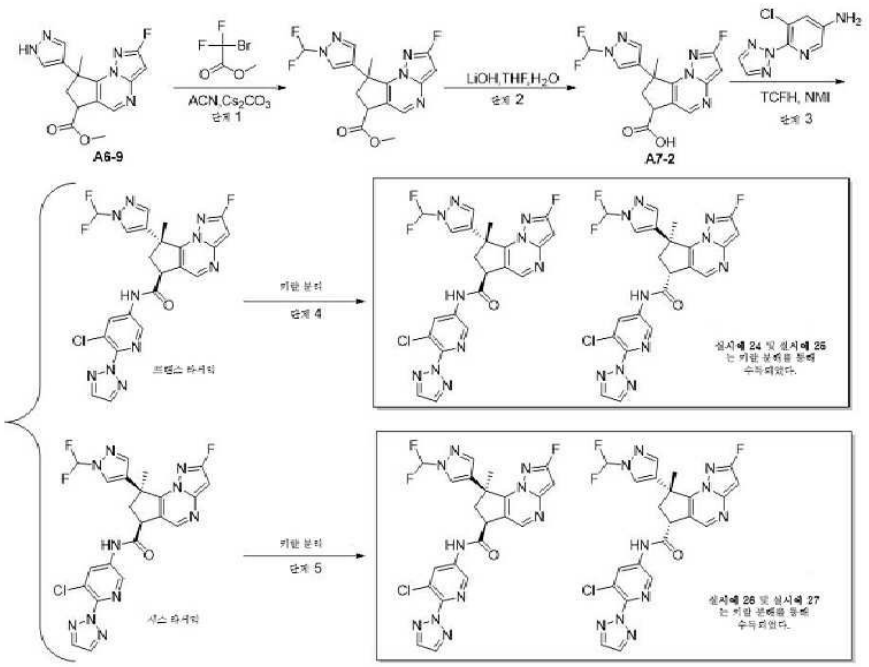
[1215] 단계 14: **실시예 22** 및 **실시예 23**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1216] 40 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 13.051; RT2(분): 20.088; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 22**(14.1 mg, 35% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 23**(15.7 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1217] **실시예 22**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 2.83-3.03 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$.

[1218] **실시예 23**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 2.83-3.03 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 507 $[M+H]^+$.

[1219] **방법 A7**

[1220] 

[1221] **실시예 24, 25: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1222] **실시예 26, 27: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라**

졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1223] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1224] 단계 1: 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1225] ACN(6 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(**A6-9**, 200 mg, 634 μmol)의 교반된 용액에 0℃에서 탄산 세슘(620 mg, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 후 ACN(0.5 mL) 중 메틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(599.3 mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(120 mg, 46% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 366[M+H]$^+$.

[1226] 단계 2: 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**)

[1227] MeOH(2 mL) 및 THF(2 mL) 중 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(120 mg, 328 μmol)의 교반된 용액에 물(2 mL) 중 LiOH(39 mg, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 1M HCl을 사용하여 ~4까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(**A7-2**, 100 mg, 78% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 352[M+H]$^+$.

[1228] 단계 3: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1229] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(100 mg, 285 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(210 mg, 1.1 mmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(50 mg, 31% 수율), LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(50 mg, 31% 수율), LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$.

[1230] 단계 4: **실시예 24** 및 **실시예 25**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1231] 50 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.29; RT2(분): 13.952; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 24**(17.3 mg, 34% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 25**(14.5 mg, 29% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1232] **실시예 24**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.56-8.70 (m, 4H), 7.93 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.12 (t, J = 60.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$.

[1233] **실시예 25**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.69 (s, 1H), 8.46-8.62 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (t, J = 60.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.32-4.42 (m,

1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$.

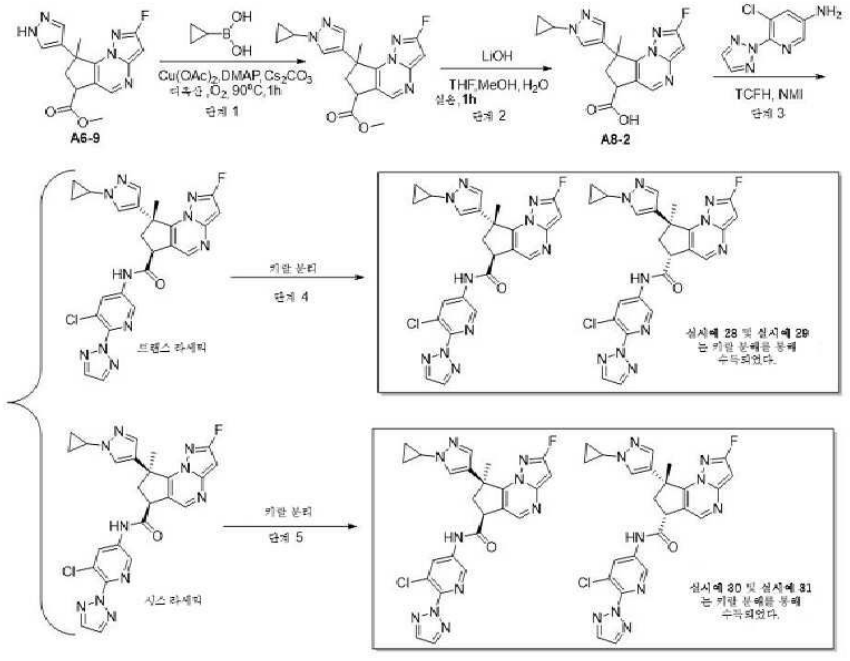
[1234] 단계 5: **실시예 26** 및 **실시예 27**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1235] 50 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.026; RT2(분): 15.277; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 26**(10.6 mg, 21% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 27**(13.6 mg, 27% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1236] **실시예 26**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.13 (t, J = 60.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$.

[1237] **실시예 27**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.13 (t, J = 60.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.01 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 529[M+H]$^+$.

[1238] **방법 A8**



[1239]

[1240] **실시예 28, 29: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1241] **실시예 30, 31: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1242] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1243] 단계 1: 메틸 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라

졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1244] 디옥산(10 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(**A6-9**, 250 mg, 793 μmol)의 교반된 용액에 사이클로프로필보론산(136 mg, 1.6 mmol), DMAP(387 mg, 3.2 mmol), 아세톡시구리(158 mg, 793 μmol) 및 탄산 세슘(646 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 산소 대기하에서 교반하였다. 반응을 물(30 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(120 mg, 36% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 356 $[M+H]^+$.

[1245] 단계 2: 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A8-2**)

[1246] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(120 mg, 338 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(**A8-2**, 100 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 342 $[M+H]^+$.

[1247] 단계 3: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1248] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(100 mg, 293 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(57 mg, 293 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다:백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(20 mg, 13% 수율), LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(13 mg, 8 % 수율), LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1249] 단계 4: **실시예 28** 및 **실시예 29**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1250] 20 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 19 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 7.427; RT2(분): 13.024; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.5 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 28**(4.7 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 29**(5.5 mg, 27% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1251] **실시예 28**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.13 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.00-1.11 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1252] **실시예 29**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 9.11 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.61-7.71 (m, 2H), 6.29 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.00-1.10 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1253] 단계 5: **실시예 30** 및 **실시예 31**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

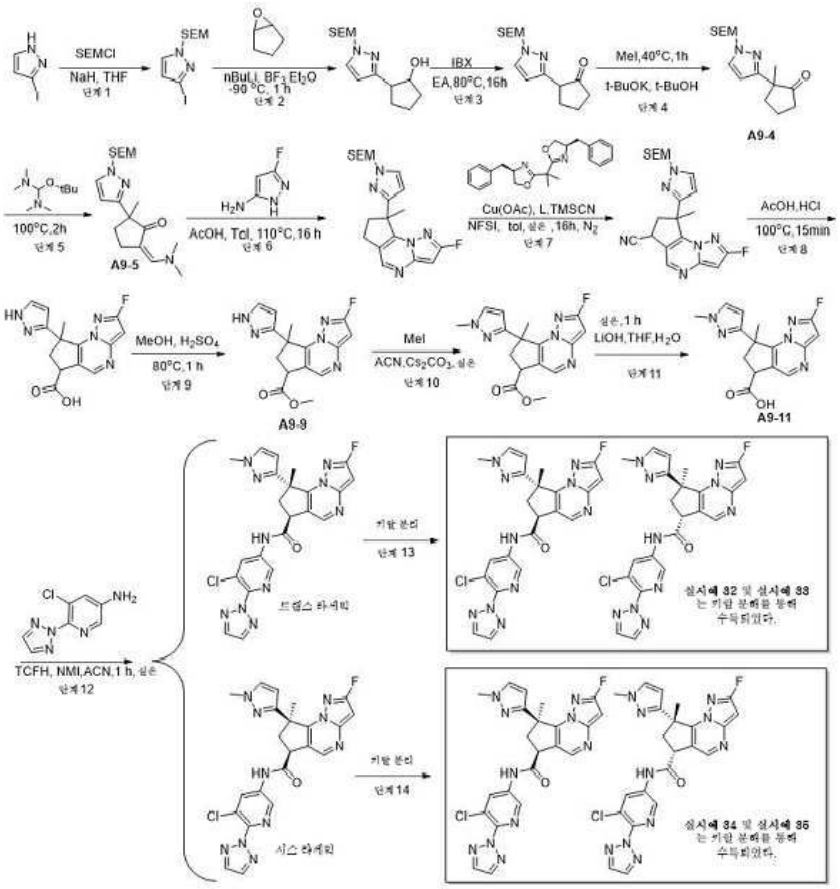
[1254] 13 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 19 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 5.137; RT2(분): 8.122; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.8 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 30**(2.1 mg, 16% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 31**(2.5

mg, 18% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1255] **실시예 30**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30-8.42 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 6.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39-4.45 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.82-3.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.99-1.12 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1256] **실시예 31**: ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 6.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.85-3.02 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.93-1.09 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1257] **방법 A9**



[1258]

[1259] **실시예 32, 33: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1260] **실시예 34, 35: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1261] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1262] 단계 1: 3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸

[1263] **방법 A6 단계 1**과 유사하게 그러나 3-요오도-1H-피라졸(100 g, 515.5 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체(130 g, 74% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 325 $[M+H]^+$.

[1264] 단계 2: 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올

[1265] Et_2O(4.5 L) 중 3-요오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(231.3 g, 713.3 mmol)의 교반된 혼합물에 질소하에서 -90℃에서 n-부틸리튬(310 mL, 헥산 중 2.5 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -90℃에서 30분 동안 질소하에서 교반하였다. 6-옥사비사이클로[3.1.0]헥산(50 g, 594.4 mmol) 및 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(109 g, 772.7 mmol)를 -90℃에서 첨가하였다. 혼합물을 질소하에서 -90℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화 암모늄(1000 mL)으로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 2.0 L)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(60 g,수율 35%)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 283 $[M+H]^+$.

[1266] 단계 3: 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1267] **방법 A1 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올(60 g, 212.4 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(30 g, 31% 순도)로 수득하였다. LC-MS: m/z 281 $[M+H]^+$.

[1268] 단계 4: 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(**A9-4**)

[1269] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(23 g, 49.2 mmol)을 사용하여 그리고 prep-HPLC에 의해 생성물의 정제 후, 표제 화합물을 황색 오일(**A9-4**, 4.7 g, 32% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 295 $[M+H]^+$.

[1270] 단계 5: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(**A9-5**)

[1271] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(8.3 g, 47.7 mmol) 중 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(4.7 g, 15.9 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 2시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(**A9-5**, 4.7 g)로 수득하였으며 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 350 $[M+H]^+$.

[1272] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1273] **방법 A6 단계 6**과 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(4 g, 11.4 mmol)을 사용하여 그리고 110℃에서 16시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 오일(2 g, 45% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 388 $[M+H]^+$.

[1274] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1275] **방법 A6 단계 7**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(2 g, 5.1 mmol)을 사용하여 그리고 25℃에서 24시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 오일(420 mg, 11% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 413 $[M+H]^+$.

[1276] 단계 8: 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1277] AcOH(2.5 mL) 및 HCl(12M, 2.5 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카보니트릴(700 mg, 1.7 mmol)의 용액을 100℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 pH를 포화 중탄산 나트륨 수용액을 사용하여 ~7까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 26% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 302 $[M+H]^+$.

[1278] 단계 9: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A9-9**)

[1279] **방법 A6 단계 9**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(330 mg, 33.2 mmol)을 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(**A9-9**,

100 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$.

[1280] 단계 10: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1281] **방법 A6 단계 10**와 유사하게 그러나 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(80 mg)를 사용하여 그리고 최종 정제 없이, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(50 mg)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.30-4.46 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 330 $[M+H]^+$.

[1282] 단계 11: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A9-11**)

[1283] **방법 A6 단계 11**과 유사하게 그러나 미정제 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(50 mg, 142 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(**A9-11**, 40 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$.

[1284] 단계 12: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1285] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A9-11**, 40 mg, 127 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(24 mg, 127 μmol)을 사용하여 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 트랜스 이성질체(23 mg, 37% 수율), LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(14 mg, 22% 수율), LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1286] 단계 13: **실시예 32** 및 **실시예 33**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1287] 23 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 25 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 28.444; RT2(분): 33.535; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 12). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 32**(4 mg, 20% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 33**(2.9 mg, 14% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1288] **실시예 32**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00-3.33 (m, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1289] **실시예 33**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 (br), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00-3.33 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1290] 단계 14: **실시예 34** 및 **실시예 35**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

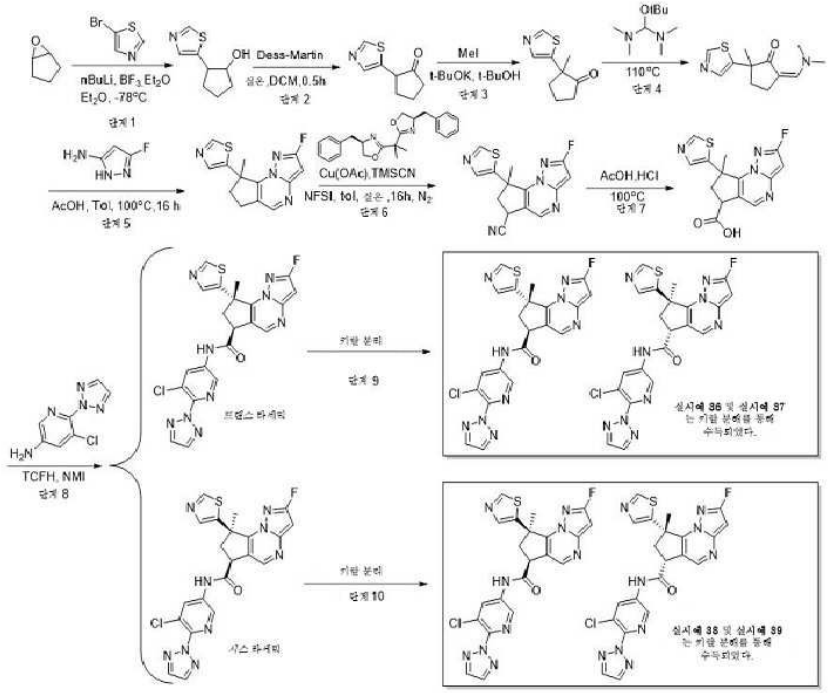
[1291] 14 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하

였다. (컬럼: CHIRALPAK AS-H, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.135; RT2(분): 20.036; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.6 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 34**(2.0 mg, 14% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 35**(1.7 mg, 12% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1292] **실시예 34**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.04 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1293] **실시예 35**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1294] **방법 A10**

[1295] 

[1296] **실시예 36, 37: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1297] **실시예 38, 39: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1298] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1299] 단계 1: 2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-올

[1300] **방법 A1 단계 1**과 유사하게 그러나 5-브로모티아졸(11.65 g, 71 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 갈색 오일(2

g, 20% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 170 $[M+H]^+$.

[1301] 단계 2: 2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온

[1302] DCM(100 mL) 중 2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-올(1 g, 5.9 mmol)의 교반된 용액에 Dess-Martin 페리오디난(3.76 g, 8.8 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHSO_3$(200 mL)으로 켄칭하고 생성된 혼합물을 DCM(3x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화 중탄산 나트륨 수용액(200 mL)으로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조한 후 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(1 g)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 168 $[M+H]^+$.

[1303] 단계 3: 2-메틸-2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온

[1304] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(1.5 g, 5.3 mmol) 및 PE/EA(1:1)를 사용하여 용리한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(270 mg, 28% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 182 $[M+H]^+$.

[1305] 단계 4: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온

[1306] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(8 mL) 중 2-메틸-2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(530 mg, 2.9 mmol)를 사용하여 그리고 110℃에서 1.5시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(230 mg, 미정제)로 수득하였다. LC-MS: m/z 237 $[M+H]^+$.

[1307] 단계 5: 5-(2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8-일)티아졸

[1308] 톨루엔(10 mL) 중 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(티아졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(520 mg, 2.2 mmol)의 교반된 용액에 5-플루오로-1H-피라졸-3-아민(445 mg, 4.4 mmol) 및 AcOH(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 물(50mL)로 희석하였다. pH를 포화 중탄산 나트륨 수용액을 사용하여 ~7까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 60 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피상에 적용하고 EA/PE(3:7)로 용리하여 표제 화합물(430 mg, 71% 수율)을 황색 고체로 수득하였다.. LC-MS: m/z 275 $[M+H]^+$.

[1309] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1310] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 5-(2-플로오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8-일)티아졸(430 mg, 1.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(70 mg, 15% 수율). LC-MS: m/z 300 $[M+H]^+$.

[1311] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1312] **방법 A1 단계 7**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카보니트릴(70 mg, 234 umol)을 사용하여 그리고 90℃에서 1시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(55 mg, 74% 수율). LC-MS: m/z 319 $[M+H]^+$.

[1313] 단계 8: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1314] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(50 mg, 157 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(31 mg, 157 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체(35 mg, 44% 수율), LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(25 mg, 31% 수율), LC-MS: m/z 496

$[M+H]^+$.

[1315] 단계 9: **실시예 36** 및 **실시예 37**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1316] 35 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 19.03; RT2(분): 41.07; 샘플 용매: Hex(0.1% FA)--HPLC; 주사 부피: 1.1 mL; 실행 수: 20). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 36**(5 mg, 28% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 37**(6.7 mg, 38% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1317] **실시예 36**: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.19 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.

[1318] **실시예 37**: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.20 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.

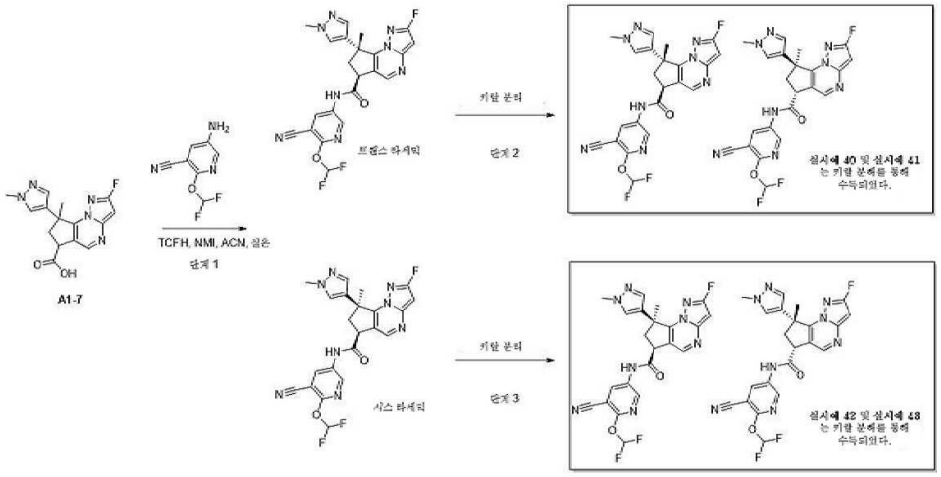
[1319] 단계 10: **실시예 38** 및 **실시예 39**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1320] 25 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(티아졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.14; RT2(분): 12.47; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.4 mL; 실행 수: 3). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 38**(4.2 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 39**(4.7 mg, 37% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1321] **실시예 38**: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.22 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.

[1322] **실시예 39**: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.22 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.

[1323] **방법 A11**



[1324]

[1325] **실시예 40, 41: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1326] **실시예 42, 43: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1327] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1328] 단계 1: *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1329] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(90 mg, 285 μmol) 및 5-아미노-2-(디플루오로메톡시)니코티노니트릴(53 mg, 285 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(18 mg, 13% 수율), LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(12.4 mg, 9% 수율), LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1330] 단계 2: **실시예 40** 및 **실시예 41**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1331] 18 mg의 *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 10.614; RT2(분): 20.977; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 3 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 40**(4.7 mg, 26% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 41**(2.8 mg, 15% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1332] **실시예 40**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.89 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.63-8.65 (m, 2H), 7.75 (t, J = 71.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.84-2.86 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 1.96 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1333] **실시예 41**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.89 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.63-8.64 (m, 2H),

7.75 (t, J = 71.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 1.96 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

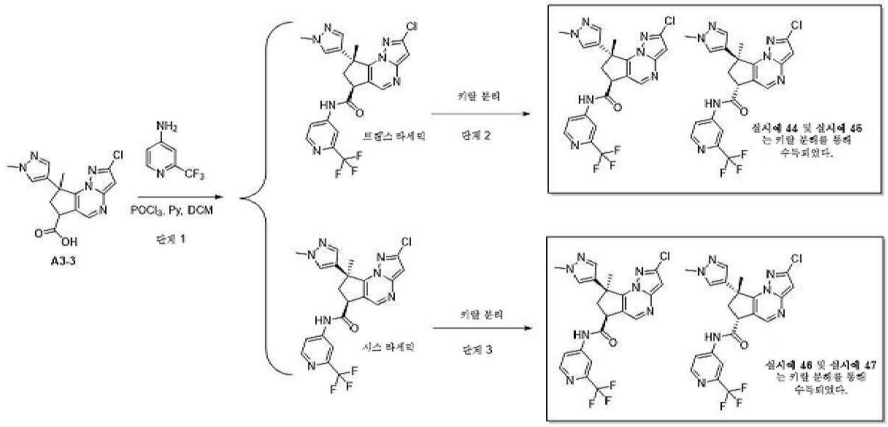
[1334] 단계 3: **실시예 42** 및 **실시예 43**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1335] 12.4 mg의 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.371; RT2(분): 18.431; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.5 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 42**(5.4 mg, 28 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 43**(2.6 mg, 13 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1336] **실시예 42**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.86 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 71.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.66-2.80 (m, 2H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1337] **실시예 43**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.89 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 71.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.69-2.79 (m, 2H), 1.86 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1338] **방법 A12**

[1339] 

[1340] **실시예 44, 45: (6*S*,8*R*)-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1341] **실시예 46, 47: (6*S*,8*S*)-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1342] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1343] 단계 1: *트랜스*-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1344] DCM(15 mL) 중 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A3-3**, 90 mg, 211 μmol)의 교반된 용액에 질소 대기하에서 피리딘(139 mg, 1.7

mmol) 및 포스포릴 트리클로라이드(178 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-아민(69 mg, 423 μmol)을 첨가하고 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 물(10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 DCM/MeOH(10:1)로 용리하여 미정제 생성물을 수득하였으며, 이를 prep-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(19 mg 14% 수율), LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(11 mg, 8% 수율), LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$.

[1345] 단계 2: **실시예 44** 및 **실시예 45**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1346] 10 mg의 *트랜스*-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.391; RT2(분): 12.872; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 44**(3.7 mg, 36% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 45**(3.1 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1347] **실시예 44**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$.

[1348] **실시예 45**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$.

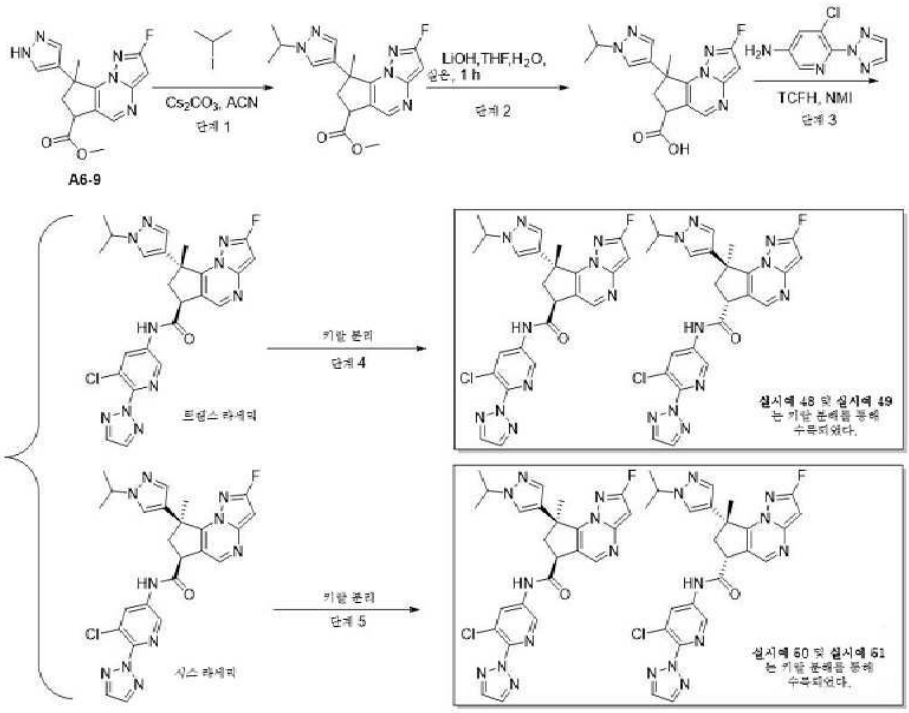
[1349] 단계 10: **실시예 46** 및 **실시예 47**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1350] 10 mg의 *시스*-2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 20% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 6.723; RT2(분): 10.474; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 5). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 46**(3.7 mg, 36% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 47**(4.5 mg, 44% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1351] **실시예 46**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.59 (s, 1H) ,7.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$.

[1352] **실시예 47**: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.59 (s, 1H) ,7.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 4.51-4.53 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 476 $[M+H]^+$.

[1353] **방법 A13**



[1354]

[1355] **실시예 48, 49: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1356] **실시예 50, 51: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1357] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1358] 단계 1: 메틸 2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1359] ACN(5 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(**A6-9**, 180 mg, 571 μmol)의 교반된 용액에 0℃에서 탄산 세슘(372 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. ACN(0.5 mL) 중 2-요오도프로판(1.9 g, 11.4 mmol)을 첨가하였으며 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 DCM/MeOH(10:1)로 용리하여 표제 화합물(80 mg, 27% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 358[M+H]$^+$.

[1360] 단계 2: 2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1361] **방법 A6 단계 11**과 유사하게 그러나 메틸 2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(75 mg, 210 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(80 mg, 70% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 344[M+H]$^+$.

[1362] 단계 3: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일l)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이

드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1363] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(75 mg, 218 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(64 mg, 328 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(13.9 mg, 11% 수율), LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(6.7 mg, 5% 수율), LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$.

[1364] 단계 4: **실시예 48** 및 **실시예 49**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1365] 12.8 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 11.401; RT2(분): 17.85; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 48**(2.6 mg, 20% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 49**(2.0 mg, 15% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1366] **실시예 48**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.55-8.77 (m, 4H), 7.94-8.00 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.68 (m, 2H), 3.20-3.33 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.56-1.59 (m, 6H). LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$.

[1367] **실시예 49**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.64-8.86 (m, 2H), 8.52-8.67 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.67-7.90 (m, 2H), 6.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43-4.64 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.51-1.61 (m, 6H). LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$.

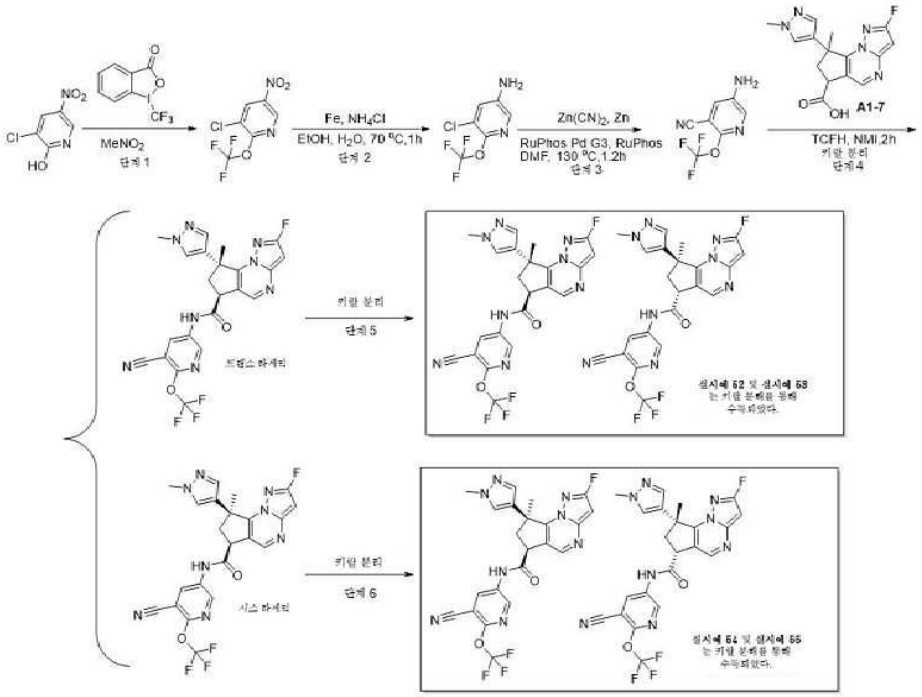
[1368] 단계 5: **실시예 50** 및 **실시예 51**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1369] 5.6 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 7.898; RT2(분): 14.194; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 50**(1.0 mg, 17% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 51**(1.9 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1370] **실시예 50**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.46-8.71 (m, 3H), 7.72-7.99 (m, 4H), 6.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.51-4.74 (m, 2H), 2.83-3.10 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.53-1.56 (m, 6H). LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$.

[1371] **실시예 51**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29-9.05 (m, 4H), 7.64-7.99 (m, 4H), 6.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.70 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.51-1.57 (m, 6H). LC-MS (ES, m/z): 521[M+H]$^+$.

[1372] **방법 A14**



[1373]

[1374] **실시예 52, 53: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1375] **실시예 54, 55: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1376] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1377] 단계 1: 3-클로로-5-니트로-2-(트리플루오로메톡시)피리딘

[1378] $MeNO_2$(30 mL) 중 3-클로로-5-니트로피리딘-2-올(3 g, 17.2 mmol)의 혼합물에 1-(트리플루오로메틸)-1l3-벤조[d][1,2]요오다옥솔-3(1H)-온(10.9 g, 34.4 mmol)을 100℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 이후 물(200 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(3x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:15)로 용리하여 표제 화합물(1.3 g, 26% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 243 $[M+H]^+$.

[1379] 단계 2: 5-클로로-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민

[1380] $EtOH/H_2O$(3:1, 20 mL) 중 3-클로로-5-니트로-2-(트리플루오로메톡시)피리딘(900 mg, 3.7 mmol)의 교반된 용액에 철(1.04 g, 18.5 mmol) 및 NH_4Cl(6.35 g, 118.7 mmol을 첨가하였다). 생성된 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 물(100 mL)로 희석하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(330 mg, 41% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 213 $[M+H]^+$.

[1381] 단계 3: 5-아미노-2-(트리플루오로메톡시)니코티노니트릴

[1382] DMF(8 mL) 중 5-클로로-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-아민(200 mg, 0.9 mmol)의 교반된 용액에 $Zn(CN)_2$(221

mg, 1.9 mmol), Zn(6.1 mg, 94 μmol), RuPhos-Pd G3(43.9 mg, 94 μmol) 및 RuPhos(76.8 mg, 94 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 130℃에서 1.2시간 동안 질소하에서 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 물(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:3)로 용리하여 표제 화합물(110 mg, 57% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 204 $[M+H]^+$.

[1383] 단계 4: *트랜스*-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1384] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 72.4 mg, 229 μmol) 및 5-아미노-2-(트리플루오로메톡시)니코티노니트릴(56 mg, 275 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체(25 mg, 21% 수율), LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(25 mg, 21% 수율), LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$.

[1385] 단계 5: **실시예 52** 및 **실시예 53**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1386] 20 mg의 *트랜스*-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 6.674; RT2(분): 18.161; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 52**(12.6 mg, 62% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 53**(5.7 mg, 28% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1387] **실시예 52**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.06 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 2H), 8.62 s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$.

[1388] **실시예 53**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.07 (s, 1H), 8.75-8.76 (m, 2H), 8.62 s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 1H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$.

[1389] 단계 6: **실시예 54** 및 **실시예 55**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

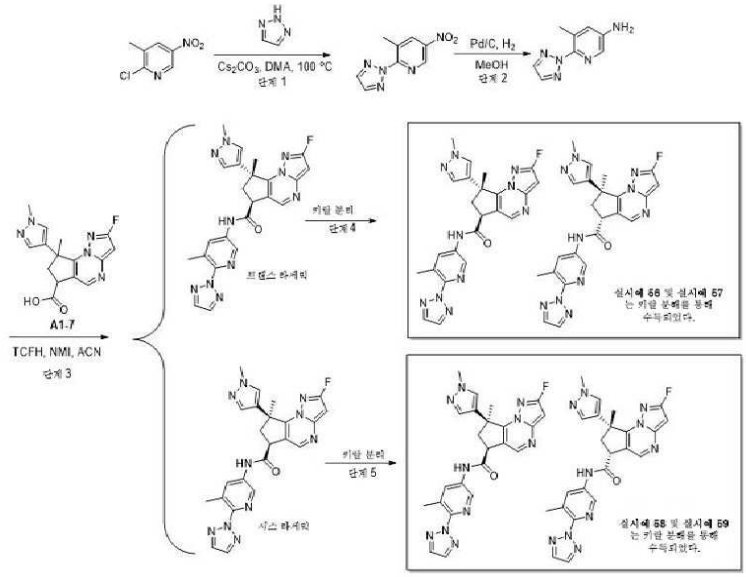
[1390] 20 mg의 *시스*-N-(5-시아노-6-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 4.92; RT2(분): 11.085; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 54**(2.3 mg, 11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 55**(2.9 mg, 14% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1391] **실시예 54**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (s, 1H), 8.72-8.76 (m, 2H), 8.67 s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 1.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$.

[1392] **실시예 55**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.03 (s, 1H), 8.71-8.75 (m, 2H), 8.67 s, 1H), 7.61 (s, 1H),

7.32 (s, 1H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 1.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 501 $[M+H]^+$.

[1393] **방법 A15**



[1394]

[1395] **실시예 56, 57: (6*S*,8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1396] **실시예 58, 59: (6*S*,8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1397] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1398] 단계 1: 3-메틸-5-니트로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘

[1399] 아세토니트릴(100 mL) 중 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘(10.0 g, 57.9 mmol) 및 2H-1,2,3-트리아졸(4.8 g, 69.5 mmol)의 교반된 혼합물에 K_2CO_3(16.0 g, 115.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 생서된 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 물(100mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물(3x100 mL)로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(5:1)로 용리하여 표제 화합물(10.0 g, 84% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 206 $[M+H]^+$.

[1400] 단계 2: 5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민

[1401] 메탄올(50 mL) 중 3-메틸-5-니트로-2-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘(10.0 g, 48.7 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(11.8 g, 97.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기한 후 수소하에서 25℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(4.0 g, 46% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.8, 1H), 5.75 (s, 2H), 1.96 (s, 3H). LC-MS: m/z 176 $[M+H]^+$.

[1402] 단계 3: *트랜스*-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로

펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1403] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 80 mg, 254 μmol) 및 5-메틸-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(44 mg, 254 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(26 mg, 16% 수율), LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(22 mg , 15% 수율), LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$.

[1404] 단계 4: **실시예 56** 및 **실시예 57**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1405] 26 mg의 *트랜스*-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 17 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.155; RT2(분): 17.671; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 56**(6.4 mg, 24% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 57**(6.7 mg, 25.5% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1406] **실시예 56**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$.

[1407] **실시예 57**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$.

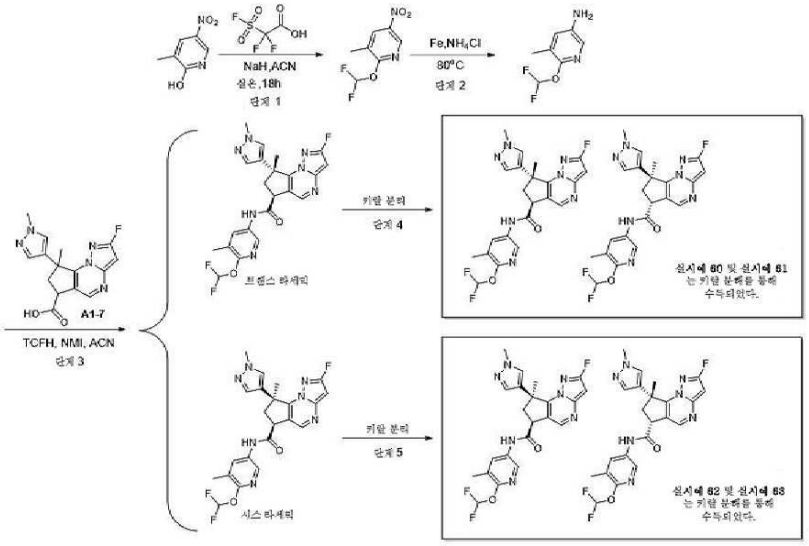
[1408] 단계 5: **실시예 58** 및 **실시예 59**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1409] 22 mg의 *시스*-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(5-메틸-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 17 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 7.783; RT2(분): 16.654; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 58**(5.0 mg, 22% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 59**(3.2 mg, 14% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1410] **실시예 58**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$.

[1411] **실시예 59**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). LC-MS: m/z 473 $[M+H]^+$.

[1412] **방법 A16**

[1413] 

[1414] **실시예 60, 61: (6*S*,8*R*)-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1415] **실시예 62, 63: (6*S*,8*S*)-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1416] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1417] 단계 1: 2-(디플루오로메톡시)-3-메틸-5-니트로피리딘

[1418] ACN(20 mL) 중 3-메틸-5-니트로피리딘-2-올(1 g, 6.5 mmol)의 교반된 용액에 NaH(700 mg, 17.5 mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트산(2.1 g, 11.7 mmol)을 0℃에서 적가하고 생성된 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(60 mL)로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:5)로 용리하여 표제 화합물(800 mg, 60% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.55 (t, J = 71.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 205 $[M+H]^+$.

[1419] 단계 2: 6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-아민

[1420] EtOH(15 mL) 및 물(5 mL) 중 2-(디플루오로메톡시)-3-메틸-5-니트로피리딘(700 mg, 3.4 mmol)의 교반된 용액에 Fe(1.2 g, 20.6 mmol) 및 NH_4Cl(366.9 mg, 6.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:3)로 용리하여 표제 화합물(500 mg, 83% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 175 $[M+H]^+$.

[1421] 단계 3: *트랜스*-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1422] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A1-7**, 70 mg, 222 μmol) 및 6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘

-3-아민(58 mg, 333 μmol)을 사용하여 그리고 25℃에서 4시간 동안 교반하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(45 mg, 42% 수율), LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$; 연분홍색 고체로 *시스*-이성질체(25 mg, 23% 수율), LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$.

[1423] 단계 4: **실시예 60** 및 **실시예 61**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1424] 30 mg의 *트랜스*-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 5.792; RT2(분): 8.757; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.6 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 60**(7.1 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 61**(9.0 mg, 29% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1425] **실시예 60**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.55 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$.

[1426] **실시예 61**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.55 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$.

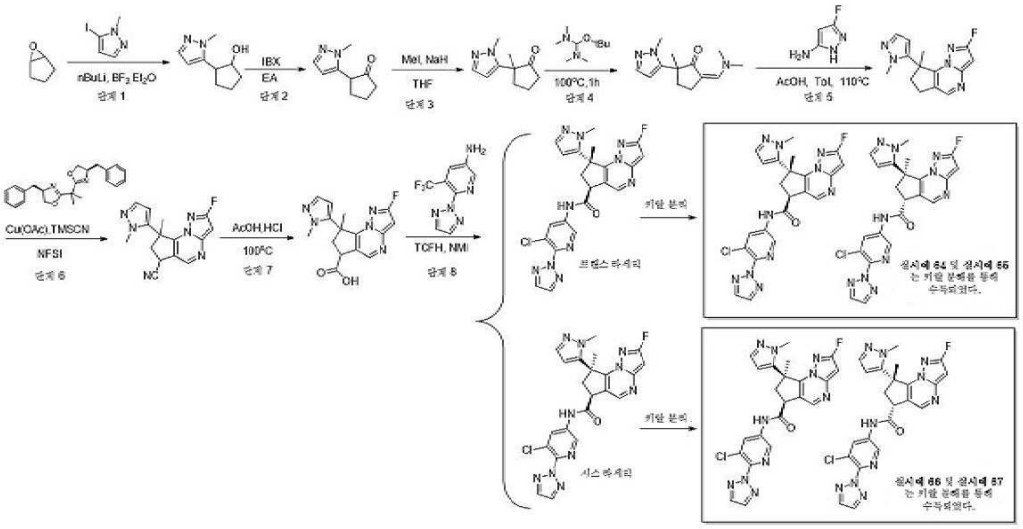
[1427] 단계 5: **실시예 62** 및 **실시예 63**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1428] 20 mg의 *시스*-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-메틸피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.5% 2M NH3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 220/254 nm; RT1(분): 9.608; RT2(분): 11.131; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.3 mL; 실행 수: 4). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 62**(2.8 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 63**(2.6 mg, 12% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1429] **실시예 62**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$.

[1430] **실시예 63**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). LC-MS: m/z 472 $[M+H]^+$.

[1431] **방법 A17**



[1432]

[1433] **실시예 64, 65: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1434] **실시예 66, 67: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1435] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1436] 단계 1: 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-올

[1437] **방법 A6 단계 2**와 유사하게 그러나 5-요오도-1-메틸-1H-피라졸(10 g, 48.0 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(3.7 g, 46% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.94-1.59 (m, 4H). LC-MS: m/z 167 $[M+H]^+$.

[1438] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-온

[1439] **방법 A10 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-올(7.5 g, 45.1 mmol)을 사용하여 그리고 16시간 동안 교반하고 EtOAc/PE (3:2)를 사용하여 용리한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(6 g, 80% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 165 $[M+H]^+$.

[1440] 단계 3: 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일l)사이클로펜탄-1-온

[1441] THF(20 mL) 중 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(4.6 g, 28.0 mmol)의 교반된 용액에 NaH(1.3 g, 56.0 mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 요오도메탄(2.7 g, 19.6 mmol)을 0℃에서 적가하였고, 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(3:2)로 용리하여 표제 화합물(4 g, 80% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 179 $[M+H]^+$.

[1442] 단계 4: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-온

[1443] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(8.8 g, 50.5 mmol) 중 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(4.5 g, 25.2 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 16시간 동

안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 적색 오일(5.5 g, 93% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 234 $[M+H]^+$.

[1444] 단계 5: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1445] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)사이클로펜탄-1-온(5.5 g, 23.5 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(1.8 g, 28% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 272$[M+H]^+$.

[1446] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1447] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(150 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.5 g, 5.5 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(1.5 g, 91% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 297 $[M+H]^+$.

[1448] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1449] **방법 A1 단계 7**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(1.5 g, 5.0 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 3시간 동안 교반하고 prep-HPLC에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(380 mg, 23% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$.

[1450] 단계 8: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1451] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(200 mg, 634 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(124 mg, 634 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(50 mg, 31% 수율), LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(70 mg, 44% 수율), LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1452] 단계 9: **실시예 64** 및 **실시예 65**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1453] 50 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 7.592; RT2(분): 11.79; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 64**(21.2 mg, 83% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 65**(17.0 mg, 66% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1454] **실시예 64**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1455] **실시예 65**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS:

m/z 493 $[M+H]^+$.

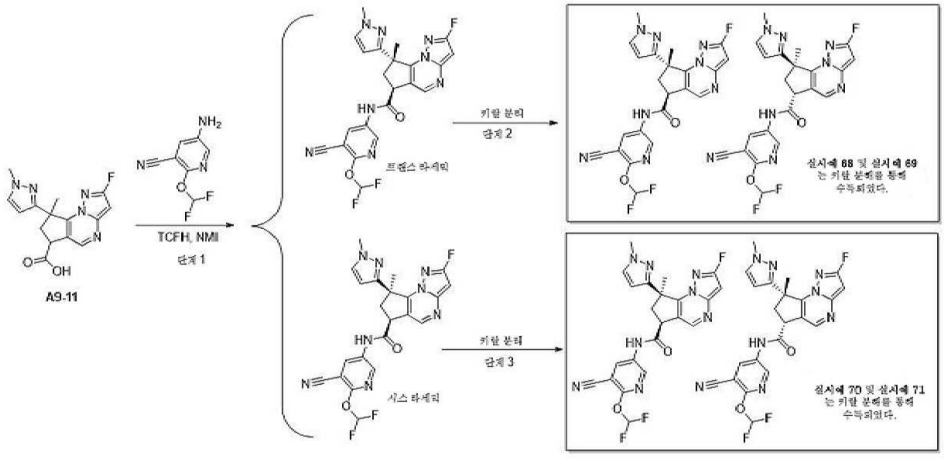
[1456] 단계 10: **실시예 66** 및 **실시예 67**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1457] 70 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 6.883; RT2(분): 9.78; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 66**(20.7 mg, 59% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 67**(15.8 mg, 45% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1458] **실시예 66**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1459] **실시예 67**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 493 $[M+H]^+$.

[1460] **방법 A18**

[1461] 

[1462] **실시예 68, 69: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1463] **실시예 70, 71: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1464] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1465] 단계 1: *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1466] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A9-11**, 80 mg, 254 μmol) 및 5-아미노-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카르보니트릴(94 mg, 507 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(15 mg, 11% 수율), LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(40 mg, 32% 수율), LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1467] 단계 2: **실시예 68** 및 **실시예 69**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1468] 40 mg의 *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IE 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 5.063; RT2(분): 6.557; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 68**(8.0 mg, 19% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 69**(10.7 mg, 26% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1469] **실시예 68**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54- 8.51 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.45 (t, J = 71 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1470] **실시예 69**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54-8.51 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 72 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

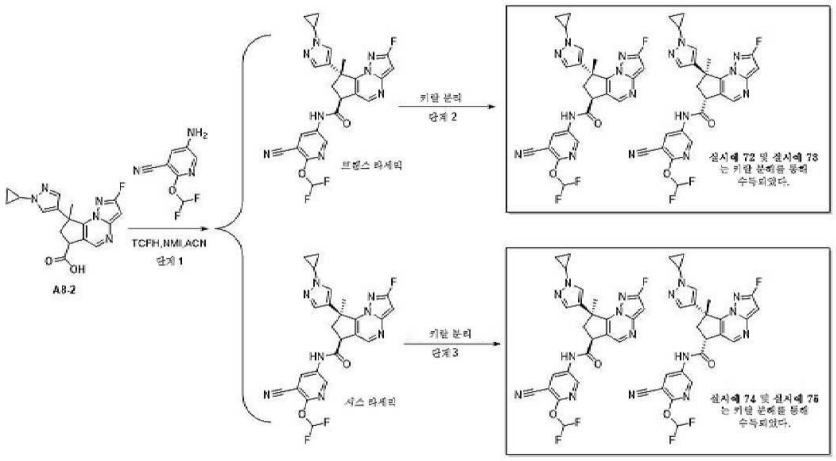
[1471] 단계 3: **실시예 70** 및 **실시예 71**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1472] 15 mg의 *시스*-(6S,8R)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 20% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 8.977; RT2(분): 14.167; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 70**(4.7 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 71**(3.9 mg, 25% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1473] **실시예 70**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.42 (t, 72 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1474] **실시예 71**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.43 (t, *J* = 68 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 483 $[M+H]^+$.

[1475] **방법 A19**



[1476]

[1477] **실시예 72, 73: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1478] **실시예 74, 75: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1479] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1480] 단계 1: *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1481] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A8-2**, 50 mg, 146 μmol) 및 5-아미노-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카르보니트릴(27 mg, 146 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(20 mg, 26% 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(10 mg, 13% 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1482] 단계 2: **실시예 72** 및 **실시예 73**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1483] 20 mg의 *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.331; RT2(분): 5.782; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2.). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 72**(9.3 mg, 37% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 73**(11.4 mg, 45% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1484] **실시예 72**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.61 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 71.6Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H), 3.62-3.63 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.14-1.17 (m, 4H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1485] **실시예 73**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.32 (s, 1H), 8.60-8.64 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 71.6Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 3.57-3.59 (m,

1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.09-1.13 (m, 4H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

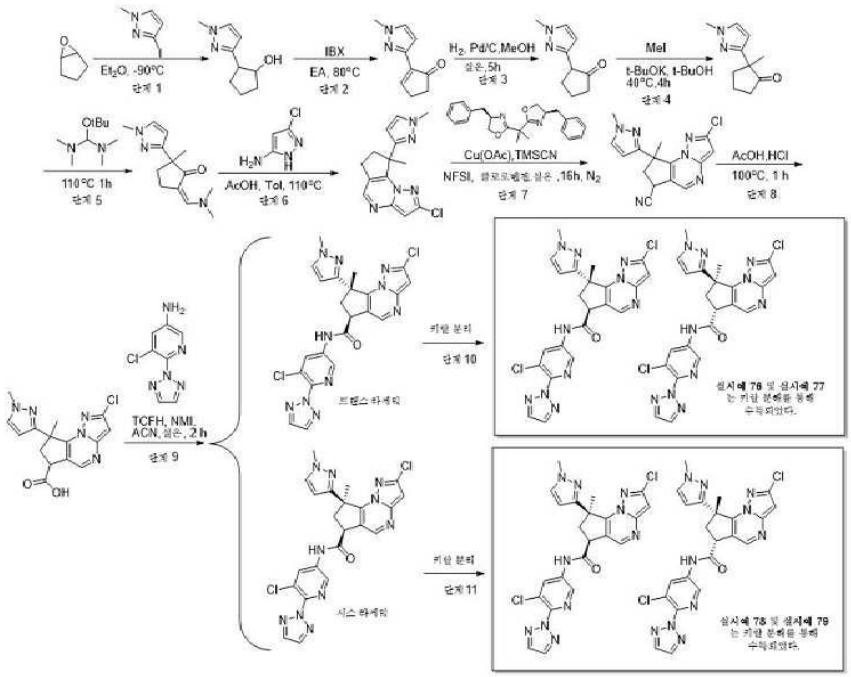
[1486] 단계 3: **실시예 74** 및 **실시예 75**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1487] 10 mg의 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 6.881; RT2(분): 16.445; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 74**(3.2 mg, 31% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 75**(2.3 mg, 22% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1488] **실시예 74**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 71.6Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.00-1.11 (m, 4H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1489] **실시예 75**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 71.6Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.48-4.50 (m, 1H), 3.59-3.60 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.08-1.12 (m, 4H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1490] **방법 A20**



[1491]

[1492] **실시예 76, 77: (6*S*,8*S*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1493] **실시예 78, 79: (6*S*,8*R*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1494] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1495] 단계 1: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올

[1496] Et_2O(500 mL) 중 3-요오도-1-메틸-1H-피라졸(16.07 g, 77.27 mmol)의 교반된 용액에 n-부틸리튬(2.5 M, 30.9 mL)을 -90℃에서 질소하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -90℃에서 1시간 동안 질소하에서 교반하였다. 6-옥사비사이클로[3.1.0]헥산(5 g, 59.44 mmol)을 -90℃에서 질소하에서 적가하고 혼합물을 0.5시간 동안 -90℃에서 교반하였다. 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(10.97 g, 77.27 mmol)를 -90℃에서 적가하고 반응 혼합물을 -90℃에서 2시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화 암모늄(500mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(6 g, 61% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 167 $[M+H]^+$.

[1497] 단계 2: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜트-2-엔-1-온

[1498] **방법 A1 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올(15 g, 53.1 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(6 g, 36% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 163 $[M+H]^+$.

[1499] 단계 3: 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1500] MeOH(300 mL) 중 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜트-2-엔-1-온(6 g, 36.9 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(3.0 g, 2.5 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기한 후 수소 대기하에서 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(6 g)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 165 $[M+H]^+$.

[1501] 단계 4: 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일l)사이클로펜탄-1-온

[1502] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(5.9 g, 25.2 mmol)을 사용하여 그리고 prep-HPLC에 의한 생성물의 정제 후, 표제 화합물을 황색 오일(3.3 g, 62% 수율)로 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.29-2.49 (m, 2H), 1.86-2.08 (m, 3H), 1.40 (s, 3H). LC-MS: m/z 179 $[M+H]^+$.

[1503] 단계 5: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1504] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(6.6 g, 38.2 mmol) 중 2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(3.4 g, 19.1 mmol)을 사용하여 그리고 110℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(4.2 g)로 수득하였다. LC-MS: m/z 234 $[M+H]^+$.

[1505] 단계 6: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1506] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(5.9 g, 25.3 mmol) 및 3-클로로-1H-피라졸-5-아민(3.6 g, 30.4 mmol)을 사용하여 그리곡 prep-HPLC에 의한 생성물의 정제 후, 표제 화합물을 황색 고체(2.5 g, 33% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 288 $[M+H]^+$.

[1507] 단계 7: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1508] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(250 mL) 중 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.5 g, 5.2 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(800 mg, 49% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 313 $[M+H]^+$.

[1509] 단계 8: 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1510] **방법 A1 단계 7**과 유사하게 그러나 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(1.1 g, 3.5 mmol)을 사용하여 그리고 prep-HPLC에 의한 생성물의 정제 후, 표제 화합물을 황색 고체(800 mg, 68% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 332 $[M+H]^+$.

[1511] 단계 9: *트랜스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-

3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1512] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-클로로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(100 mg, 301 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(59 mg, 301 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(30.5 mg, 83% 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(9.9 mg, 6% 수율), LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1513] 단계 10: **실시예 76** 및 **실시예 77**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1514] 29 mg의 *트랜스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.935; RT2(분): 12.65; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 76**(8.3 mg, 28% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 77**(8.4 mg, 28% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1515] **실시예 76**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 2Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1516] **실시예 77**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8.49-8.54 (m, 3H), 7.94 (s, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

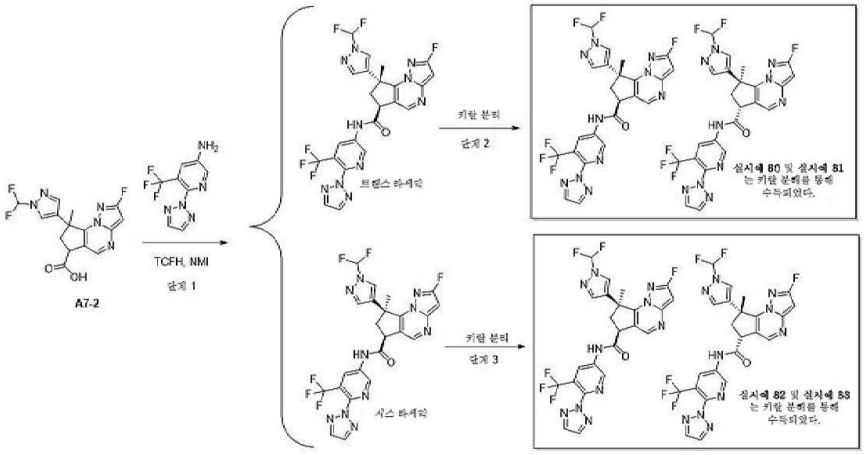
[1517] 단계 11: **실시예 78** 및 **실시예 79**

[1518] 9 mg의 *시스*-2-클로로-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=1: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 7% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.355; RT2(분): 9.769; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 3). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 78**(1.8 mg, 19% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 79**(2.1 mg, 23% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1519] **실시예 78**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.70 (s, 1H), 8.55-8.62 (m, 3H), 7.92 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1520] **실시예 79**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.71 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 $[M+H]^+$.

[1521] **방법 A21**



[1522]

[1523] **실시예 80, 81: (6*S*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1524] **실시예 82, 83: (6*S*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1525] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1526] 단계 1: *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1527] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 230 mg, 655 μmol) 및 6-(트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(225 mg, 982 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 황색 고체로 *트랜스* 이성질체(180 mg, 48% 수율), LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$; 황색 고체로 *시스*-이성질체(120 mg, 32% 수율), LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1528] 단계 2: **실시예 80** 및 **실시예 81**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1529] 180 mg의 *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.2% TFA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.605; RT2(분): 13.295; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.4 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 80**(35.9 mg, 19% 수율)을 연황색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 81**(18.4 mg, 10% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1530] **실시예 80**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 8Hz, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1531] **실시예 81**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.22 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 8Hz, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

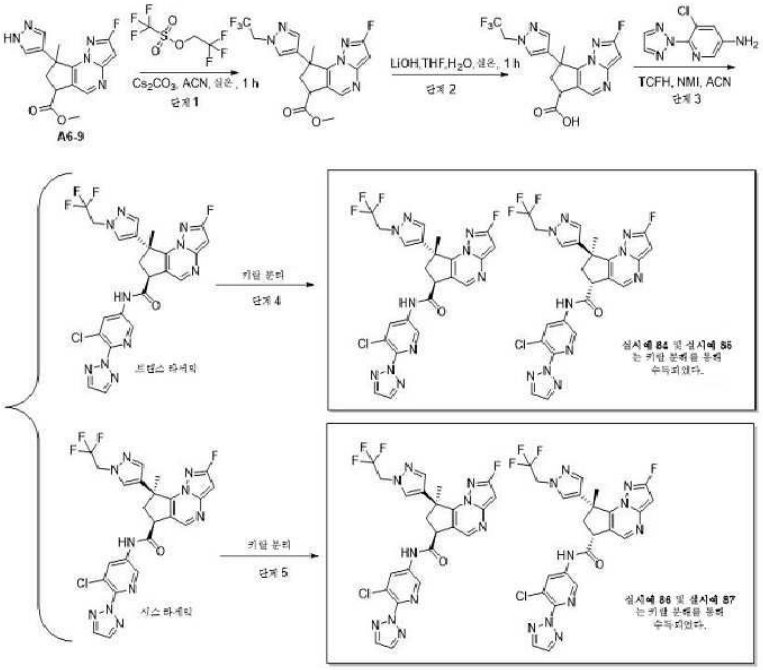
[1532] 단계 3: **실시예 82** 및 **실시예 83**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1533] 120 mg의 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220NM nm; RT1(분): 9.392; RT2(분): 10.063; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.4 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 82**(21.4 mg, 17% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 83**(12.9 mg, 10% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1534] **실시예 82**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.21 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.76-8.79 (m, 2H), 8.18-8.19 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (t, J = 59.2Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1535] **실시예 83**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.20 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8.76-8.79 (m, 2H), 8.18-8.19 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (t, J = 59.2Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1536] **방법 A22**



[1537]

[1538] **실시예 84, 85: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1539] **실시예 86, 87: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트**

리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1540] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1541] 단계 1: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1542] ACN(10 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A6-9**, 225 mg, 711 μmol)의 교반된 용액에 탄산 세슘(1 g, 3.0 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(330 mg, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 90% DCM 및 10% MeOH를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(170 mg, 54% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 398 $[M+H]^+$.

[1543] 단계 2: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1544] THF(1.5 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(170 mg, 428 μmol)의 교반된 용액에 물(0.5 mL) 중 LiOH(103 mg, 4.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. pH를 1M HCl을 사용하여 ~6까지 조정하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x10mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 90% DCM 및 10% MeOH를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 68% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 384$[M+H]^+$.

[1545] 단계 3: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1546] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(130 mg, 339 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(80 mg, 407 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(57 mg, 29% 수율), LC-MS: m/z 561$[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(37 mg, 19% yield), LC-MS: m/z 561$[M+H]^+$.

[1547] 단계 4: **실시예 84** 및 **실시예 85**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1548] 50 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220NM nm; RT1(분): 10.463; RT2(분): 15.53; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 3 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결 건조하여 **실시예84**(8.1 mg, 16% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 85**(8.6 mg, 17% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1549] **실시예 84**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.45 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67-8.70 (m, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 6.40 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.64-4.70 (m, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). LC-MS: m/z 561$[M+H]^+$.

[1550] **실시예 85**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67-8.74 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 6.42 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.66-4.71 (m, 3H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 561$[M+H]^+$.

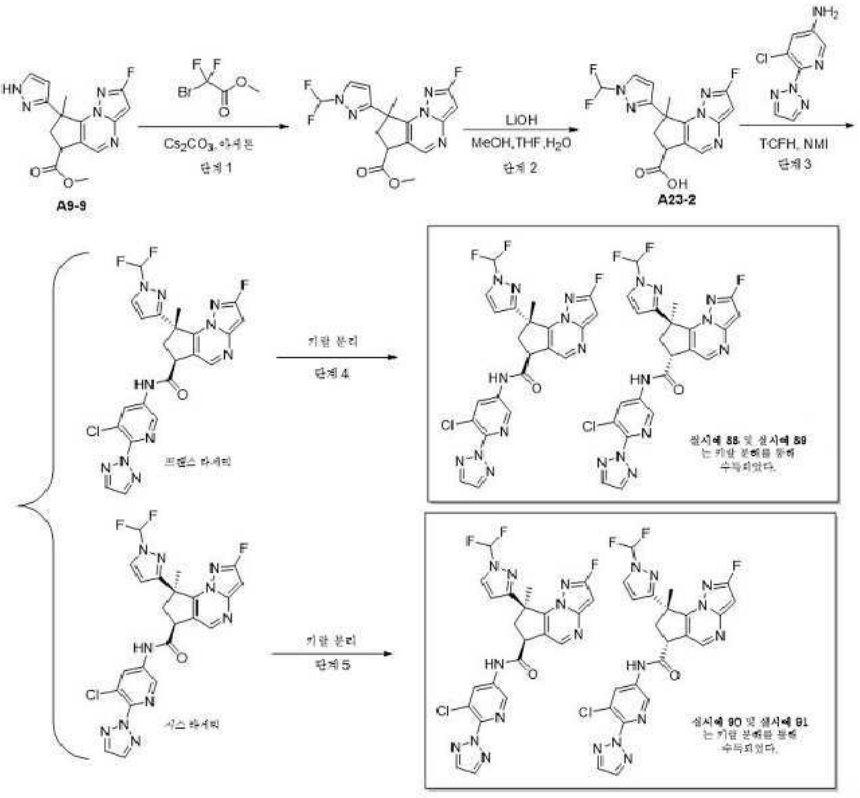
[1551] 단계 5: **실시예 86** 및 **실시예 87**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1552] 30 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220NM nm; RT1(분): 7.245; RT2(분): 8.763; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.5 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 86**(4.8 mg, 15% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 87**(4.2 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1553] **실시예 86**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.06-9.19 (m, 2H), 8.60-8.68 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H), 6.43 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.63-4.70 (m, 3H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). LC-MS: m/z 561[M+H]$^+$.

[1554] **실시예 87**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H), 6.38 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.63-4.69 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.01 (s, 3H). LC-MS: m/z 561[M+H]$^+$.

[1555] **방법 A23**



[1556]

[1557] **실시예 88, 89: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1558] **실시예 90, 91: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1559] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1560] 단계 1: 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1561] 아세톤(15 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A9-9**, 500 mg, 1.6 mmol)의 교반된 용액에 탄산 세슘(1.6 g, 4.7 mmol) 및 메틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(1.5 g, 7.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(40 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 40 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(90 mg, 13% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 366 $[M+H]^+$.

[1562] 단계 2: 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**)

[1563] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(90 mg, 246 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(**A23-2**, 50 mg, 46% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 352 $[M+H]^+$.

[1564] 단계 3: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1565] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(150 mg, 427 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(100 mg, 512 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 *트랜스* 이성질체(120 mg, 53% 수율), LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(40 mg, 18% 수율), LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$.

[1566] 단계 4: **실시예 88** 및 **실시예 89**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1567] 120 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.826; RT2(분): 9.373; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 5.). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 88**(21.4 mg, 35% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 89**(20.9 mg, 34% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1568] **실시예 88**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 60.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$.

[1569] **실시예 89**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 60.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.18 (s, 3H). LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$.

[1570] 단계 5: **실시예 90** 및 **실시예 91**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

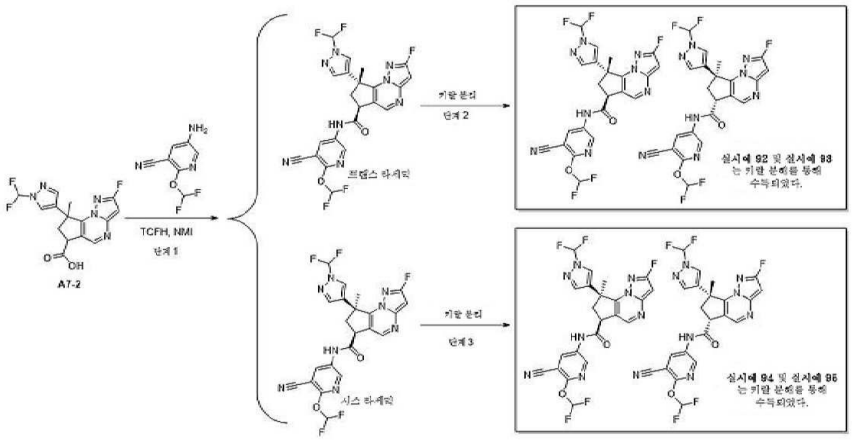
[1571] 40 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정

제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 20% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.144; RT2(분): 13.369; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 3.). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 90**(14.2 mg, 71% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 91**(8.9 mg, 44% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1572] **실시예 90**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84-7.15 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$.

[1573] **실시예 91**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52-8.67 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84-7.15 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 529 $[M+H]^+$.

[1574] **방법 A24**

[1575] 

[1576] **실시예 92, 93: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1577] **실시예 94, 95: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1578] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1579] 단계 1: *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1580] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 240 mg, 683 μmol) 및 5-아미노-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-카르보니트릴(190 mg, 1.0 mmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(60 mg, 16% 수율), LC-MS: m/z 519$[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(40 mg, 11% 수율), LC-MS: m/z 519$[M+H]^+$.

[1581] 단계 2: **실시예 92** 및 **실시예 93**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1582] 60 mg의 *트랜스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루

오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.269; RT2(분): 7.473; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 92**(15.0 mg, 24% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 93**(19.4 mg, 32% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1583] **실시예 92**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88(s, 1H), 8.63-8.68 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.57-7.93 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 519[M+H]$^+$.

[1584] **실시예 93**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89(s, 1H), 8.63-8.68 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.57-7.93 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 519[M+H]$^+$.

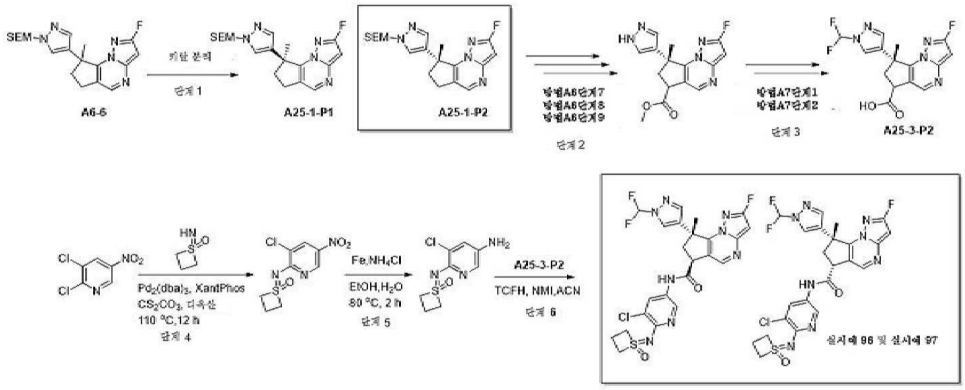
[1585] 단계 3: **실시예 94** 및 **실시예 95**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1586] 40 mg의 *시스*-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.168; RT2(분): 5.831; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.9 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 94**(10.1 mg, 25% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 95**(12.1 mg, 26% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1587] **실시예 94**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56-7.92 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 519[M+H]$^+$.

[1588] **실시예 95**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56-7.92 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 1.89 (s, 3H). LC-MS: m/z 519[M+H]$^+$.

[1589] **방법 A25**



[1590]

[1591] **실시예 96, 97: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-((1-옥시도-1λ^6-티에탄-1-일리덴)아미노)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-((1-옥시도-1λ^6-티에탄-1-일리덴)아미노)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1592] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1593] 단계 1: (*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(**A25-1-P1**) 및 (*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(**A25-1-P2**)

[1594] 3 g의 2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(**A6-6**)을 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: daicel chiral pakia, 250*50 mm, 10 um; 이동상 A: CO2, 이동상 B: IPA (0.1% NH3H2O); 유속: 200 g/분; 구배: 등용매 25% 이동상 B; 파장: 220 nm; 컬럼 온도(℃) : 40 ; 시스템 배압:100 bar. RT1(분): 3.68; RT2(분): 6.71, 샘플 용매: IPA---분취; 주사 부피: 8.5 mL. 실행 수: 6). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **A25-1-P1**(1.3 g)을 연황색 오일로 수득하였다, LC-Ms: m/z 388 $[M+H]^+$. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **A25-1-P2**(1.32 g)을 연황색 오일로 수득하였다, LC-Ms: m/z 388 $[M+H]^+$.

[1595] 단계 2: 메틸 (8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1596] (*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(**A25-1-P2**)을 사용하여 그리고 **방법 A6 단계 7**, **단계 8** 및 **단계 9**에서 기재된 반응 조건을 순차적으로 따라, 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다.

[1597] 단계 3: (8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A25-3-P2**)

[1598] 메틸 (8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트를 사용하여 그리고 **방법 A7 단계 1** 및 **단계 2**에서 기재된 반응 조건을 순차적으로 따라, 표제 화합물(**A25-3-P2**)을 황색 오일로 수득하였다.

[1599] 단계 4: 1-((3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)이미노)-1λ^6-티에탄 1-옥시드

[1600] 디옥산(6 mL) 중 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(200 mg, 1.0 mmol) 및 1-이미노-1λ^6-티에탄 1-옥시드(109 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액에 $Pd_2(dba)_3$(95 mg, 104 μmol), XantPhos(120 mg, 207 μmol) 및 Cs_2CO_3(1.0 g, 3.1 mmol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 50% 석유 에테르 및 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(140 mg, 51% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 262 $[M+H]^+$.

[1601] 단계 5: 1-((5-아미노-3-클로로피리딘-2-일)이미노)-1λ^6-티에탄 1-옥시드

[1602] 에탄올(7 mL) 및 물 (2 mL) 중 1-((3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)이미노)-1λ^6-티에탄 1-옥시드(120 mg, 459 μmol)의 용액에 Fe(128 mg, 2.3 mmol) 및 NH_4Cl(123 mg, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다.고체를 여과 제거하였다. 여액을 물(10 mL)로 희석하였고 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 표제 화합물(75 mg, 70% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 232$[M+H]^+$.

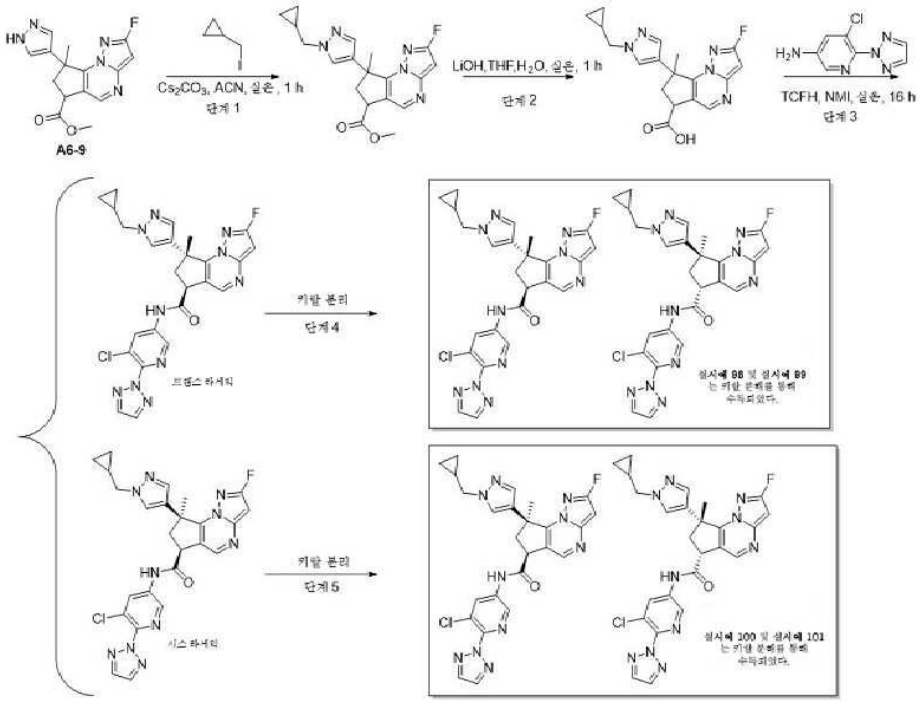
[1603] 단계 6: **실시예 96** 및 **실시예 97**

[1604] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A25-3-P2**, 75.8 mg, 215.8 μmol) 및 1-((5-아미노-3-클로로피리딘-2-일)이미노)-1λ^6-티에탄 1-옥시드(50 mg, 215.8 μmol)를 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체**실시예 96** (3.1 mg, 2.5% 수율) 및 백색 고체로 *시스*-이성질체**실시예 97**(3.4 mg, 2.8% 수율).

[1605] **실시예 96**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28-4.46 (m, 5H), 2.85-2.88 (m, 1H),2.50-2.55 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 2H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 565 $[M+H]^+$.

[1606] **실시예 97**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31-4.47 (m, 5H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 2H), 1.98 (s, 3H). LC-MS: m/z 565 $[M+H]^+$.

[1607] **방법 A26**

[1608] 

[1609] **실시예 98, 99: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1610] **실시예 100, 101: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1611] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1612] 단계 1: 메틸 8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1613] **방법 A6 단계 10**과 유사하게 그러나 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A6-9**, 225 mg, 711 μmol)를 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(135 mg, 36% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 370$[M+H]^+$.

[1614] 단계 2: 8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1615] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(170 mg, 460 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(100 mg, 57% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 356[M+H]$^+$.

[1616] 단계 3: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1617] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(100 mg, 281 μmol) 및 5-클로로-6-(트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(55 mg, 281 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(48 mg, 30% 수율), LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(37 mg, 23% 수율), LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1618] 단계 4: **실시예 98** 및 **실시예 99**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1619] 40 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 14 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.463; RT2(분): 12.304; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.5 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 98**(8.0 mg, 19% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 99**(8.2 mg, 19% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1620] **실시예 98**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88-8.23 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56-4.66 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 3.22-3.43 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.30-1.37 (m, 1H), 0.70-0.76 (m, 2H), 0.44-0.49 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1621] **실시예 99**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90-8.26 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 6.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55-4.70 (m, 1H), 4.04-4.20 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.30-1.39 (m, 1H), 0.70-0.76 (m, 2H), 0.45-0.49 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1622] 단계 5: **실시예 100** 및 **실시예 101**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

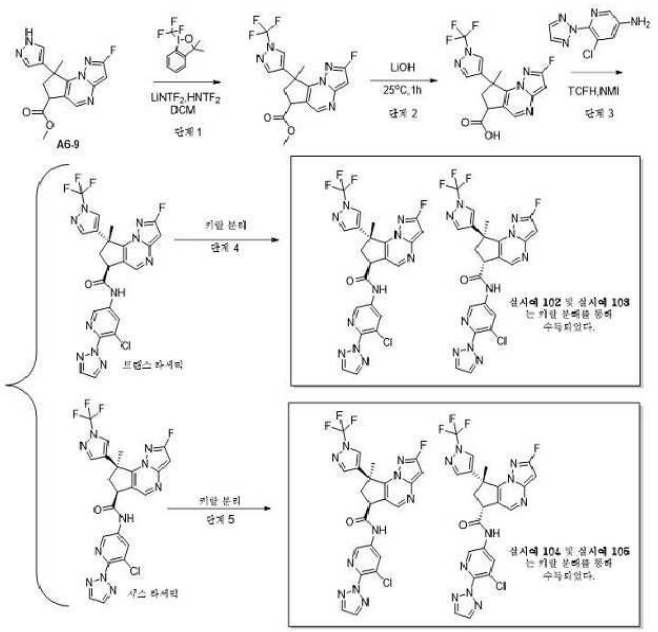
[1623] 30 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(사이클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: MtBE(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 14 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 6.303; RT2(분): 12.389; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 100**(4.1 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 101**(4.2 mg, 13% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1624] **실시예 100**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37-8.48 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 0.58-0.68 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533 [M+H]$^+$.

[1625] **실시예 101**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46-8.56 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 2.87-3.07 (m,

2H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (s, 1H), 0.63-0.70 (m, 2H), 0.37-0.43 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533 $[M+H]^+$.

[1626] **방법 A27**



[1627]

[1628] **실시예 102, 103: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-트리플루오로메틸-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1629] **실시예 104, 105: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1630] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1631] 단계 1: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1632] DCM(20 mL) 중 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(1.0 g, 3.2 mmol)의 교반된 용액에 리튬 bis((트리플루오로메틸)설포닐)아미드(91 mg, 317 μmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드(892 mg, 3.2 mmol)를 첨가한 후, 3,3-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-1,3-디하이드로-1λ^3-벤조[d][1,2]요오다옥솔(1.1 g, 3.2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(200 mg, 16% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 384 $[M+H]^+$.

[1633] 단계 2: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1634] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(210 mg, 547.8 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(90 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 370 $[M+H]^+$.

[1635] 단계 3: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및

(*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-yl)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1636] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(90 mg, 244 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(48 mg, 244 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체 *트랜스* 이성질체(13.5 mg, 10% 수율), LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(9.9 mg, 7.4% 수율), LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$.

[1637] 단계 4: **실시예 102** 및 **실시예 103**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1638] 13 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.891; RT2(분): 6.658; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 103**(3.0 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 102**(2.4 mg, 18% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1639] **실시예 102**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$.

[1640] **실시예 103**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$.

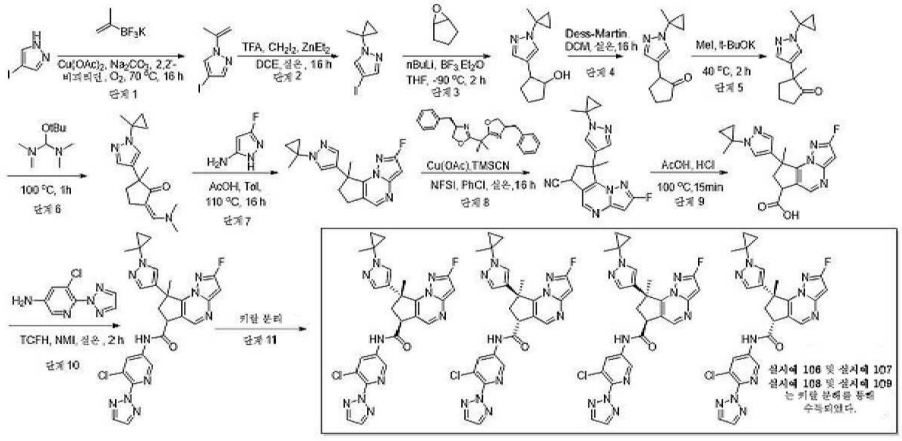
[1641] 단계 5: **실시예 104** 및 **실시예 105**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1642] 9 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 20% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.175; RT2(분): 4.838; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 105**(1.1 mg, 12% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 104**(2.9 mg, 32% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1643] **실시예 104**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$.

[1644] **실시예 105**: ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 547 $[M+H]^+$.

[1645] **방법 A28**



[1646]

[1647] **실시예 106, 107, 108, 109: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1648] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1649] 단계 1: 4-요오도-1-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸

[1650] DCE(70 mL) 중 4-요오도-1H-피라졸(20 g, 103.1 mmol)의 교반된 용액에 디아세톡시구리(18.73 g, 103.1 mmol), 2,2'-비피리딘(32.2 g, 206.2 mmol), 탄산 나트륨(21.9 g, 206.2 mmol) 및 칼륨 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트(30.5 g, 206.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 산소 대기하에서 교반하였다. 반응물을 물 (350 mL)로 켄칭하였다. 생성된 용액을 DCM(2x 350 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 PE/EtOAc(3:1)로 용리하여 표제 화합물(16.6 g, 61% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 235[M+H]$^+$.

[1651] 단계 2: 4-요오도-1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸

[1652] DCE(200 mL) 중 2,2,2-트리플루오로아세트산(36.5 g, 320.4 mmol)의 용액에 디에틸아연(1M, 320 mL) 0℃ 질소하에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. DCE(200 mL) 중 디요오드메탄(85.8 g, 320.4 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 질소하에서 0℃에서 20분 동안 교반하였다. DCE(200 mL) 중 4-요오드-1-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸(15 g, 64.1 mmol)의 용액에 첨가한 후 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 질소하에서 교반하였다. 반응을 물(50 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(2x 30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 PE/EtOAc(3:1)로 용리하여 표제 화합물(7.5 g, 47% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 249[M+H]$^+$.

[1653] 단계 3: 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올

[1654] **방법 A6 단계 2**와 유사하게 그러나 4-요오도-1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸(7.9 g, 31.8 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(0.9 g, 13% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 207 [M+H]$^+$.

[1655] 단계 4: 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1656] **방법 A10 단계 2**와 유사하게 그러나 prep-HPLC에 의한 생성물의 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-올(1.8 g, 8.7 mmol) 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(880 mg, 49 % 수율)로 수득하

였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.61 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.78-2.01 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.10-1.14 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z 205 $[M+H]^+$.

[1657] 단계 5: 2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1658] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(830 mg, 4.1 mmol) 및 PE/EA(1:1)를 사용하여 용리한 실리카 겔 컬럼에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(500 mg, 39% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.61 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.19-2.35 (m, 3H), 1.79-2.01 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.81-0.87 (m, 2H). LC-MS: m/z 219 $[M+H]^+$.

[1659] 단계 6: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1660] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(719 mg, 4.2 mmol) 중 2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(450 mg, 2.1 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(500 mg, 88% 수율)로 수득하였으며 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 274 $[M+H]^+$.

[1661] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1662] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(500 mg, 1.8 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(480 mg, 84% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.16-1.25 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 2H). LC-MS: m/z 312 $[M+H]^+$.

[1663] 단계 8: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1664] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(50 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(520 mg, 1.7 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(150 mg, 17% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 337 $[M+H]^+$.

[1665] 단계 9: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1666] **방법 A9 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(90 mg, 268 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(80 mg, 84% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 356 $[M+H]^+$.

[1667] 단계 10: N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1668] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(60 mg, 169 μmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(40 mg, 203 μmol)을 사용하여, 표제 화합물(27 mg, 30% 수율)의 모든 입체이성질체의 혼합물을 백색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 533 $[M+H]^+$.

[1669] 단계 11: **실시예 106**, **실시예 107**, **실시예 108** 및 **실시예 109**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1670] 27 mg의 N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--

HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.153; RT2(분): 7.491; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 3). 제4 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 106**(7.1 mg, 26% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 109**(1.2 mg, 4% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제3 용리 이성질체 및 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 혼합물을 수득하고, 이를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 70% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.131; RT2(분): 5.522; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 107**(4.7 mg, 17% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 108**(1.2 mg, 4% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

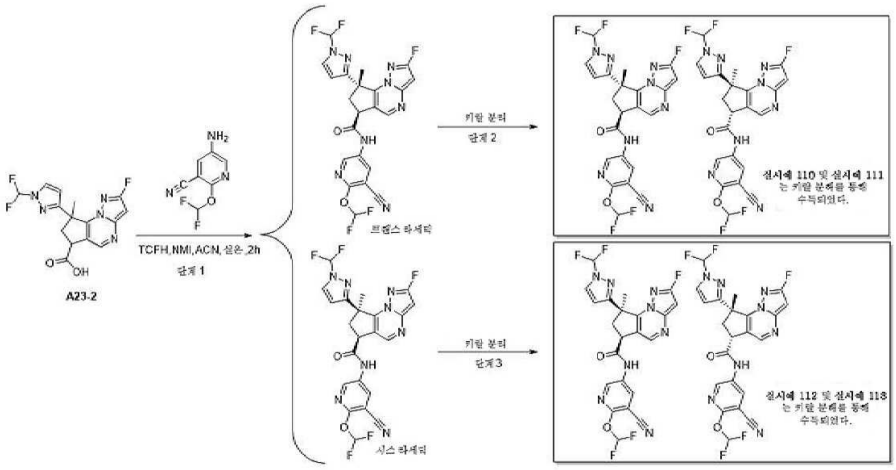
[1671] **실시예 106**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ: 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 6.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 1H), 3.38-3.66 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.35-1.39 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1672] **실시예 107**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ: 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50-8.56 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.12-1.23 (m, 2H), 0.82-0.94 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1673] **실시예 108**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ: 8.35-8.67 (m, 4H), 7.94 (s, 2H), 7.69-7.81 (m, 2H), 6.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 2.74-3.21 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.25-1.30 (m, 2H), 0.90-0.98 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1674] **실시예 109**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ: 8.66 (s, 1H), 8.52-8.56 (m, 2H), 7.79-7.99 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 6.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 2.82-3.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.20-1.33 (m, 2H), 0.94-1.01 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 533[M+H]$^+$.

[1675] **방법 A29**

[1676] 

[1677] **실시예 110, 111: (6*S*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 함유하는 라세미 혼합물로부터 수득된 단일 거울상이성질체; (6*R*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1678] **실시예 112, 113: (6*S*,8*R*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 함유하는 라세미 혼합물로부터 수득된 단일 거울상이성질체; (6*R*,8*S*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-**

8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1679] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1680] 단계 1: (*트랜스*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1681] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(110 mg, 313 μmol) 및 5-아미노-2-(디플루오로메톡시)니코티노니트릴(116 mg, 626 mmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체 *트랜스* 이성질체(35 mg, 21% 수율), LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(20 mg, 10% 수율), LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$.

[1682] 단계 2: **실시예 110** 및 **실시예 111**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1683] 35 mg의 (*트랜스*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 3.654; RT2(분): 4.387; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.5 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 110**(11.4 mg, 37% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 111**(14.9 mg, 47% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1684] **실시예 110**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59-8.62 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$.

[1685] **실시예 111**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 2.57-2.62 (m 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$.

[1686] 단계 3: **실시예 112** 및 **실시예 113**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

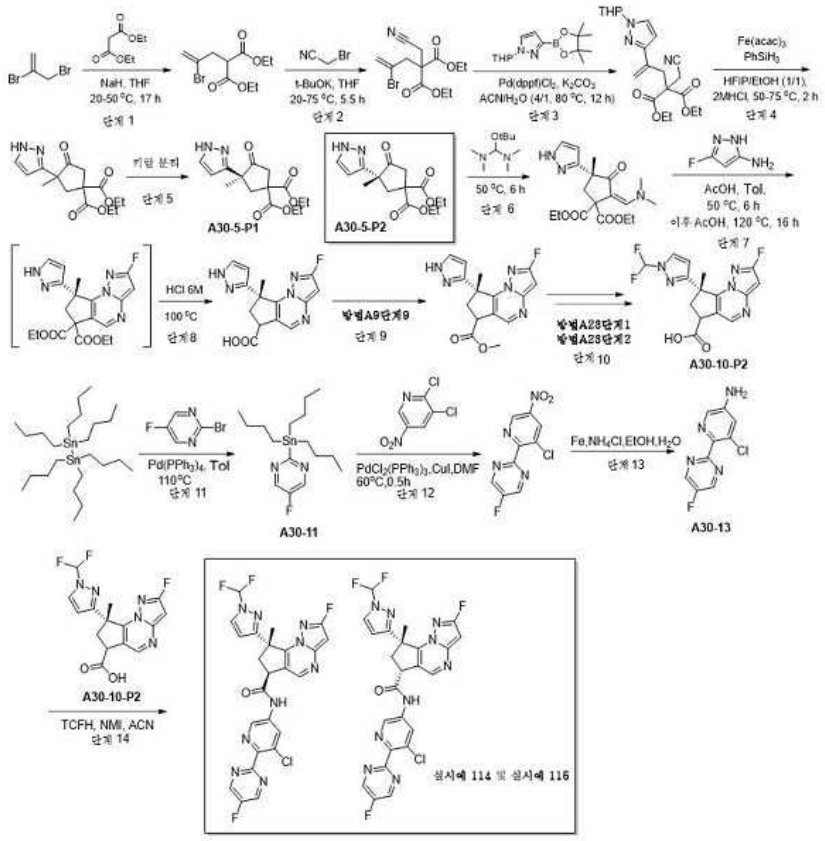
[1687] 20 mg의 (*시스*)-N-(5-시아노-6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.302; RT2(분): 5.481; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.6 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 112**(6.7 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 113**(6.2 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1688] **실시예 112**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$.

[1689] **실시예 113**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.15

(s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 519[M+H]$^+$.

[1690] **방법 A30**



[1691]

[1692] **실시예 114, 115: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1693] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1694] 단계 1: 디에틸 2-(2-브로모알릴)프로판디오에이트

[1695] THF(35.0 mL) 중 NaH(1.25 g, 32.5 mmol, 광유 중 60%)의 혼합물에 디에틸 프로판디오에이트(6.0 g, 37.5 mmol)를 20℃에서 첨가하고 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각하고 2,3-디브로모프로프-1-엔(5.0 g, 25.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (50 mL)에 부었고 이를 EtOAc(2x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 표제 화합물(2.00 g, 7.17 mmol)을 무색 오일로 수득하였다.

[1696] 단계 2: 디에틸 2-(2-브로모알릴)-2-(시아노메틸)프로판디오에이트

[1697] THF(70.0 mL) 중 디에틸 2-(2-브로모알릴)프로판디오에이트(10.0 g, 35.8 mmol)의 용액에 *t*-BuOK(4.82 g, 42.9 mmol)를 20℃에서 첨가하였고 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-브로모아세토니트릴(5.16 g, 42.9 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 75℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고 이를 EtOAc(2x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 5/1)로 정제하여 표제 화합물(8.90 g, 27.9 mmol)을 무색 오일로 수득하였다.

[1698] 단계 3: 디에틸 2-(시아노메틸)-2-[2-(1-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)알릴]프로판디오에이트

[1699] 디옥산(80.0 mL) 및 H_2O(20.0 mL) 중 디에틸2-(2-브로모알릴)-2-(시아노메틸)프로판디오에이트(10.0 g, 31.4 mmol) 및 1-테트라하이드로피란-2-일-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(17.4 g, 62.8 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(2.30 g, 3.14 mmol) 및 K_2CO_3(8.69 g, 62.8 mmol)을 N_2하에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2하에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고 이를 EtOAc(2x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=30/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 화합물(2.30 g, 5.91mmol, 18.7% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 390 $[M+H]^+$.

[1700] 단계 4: 디에틸 3-메틸-4-옥소-3-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트

[1701] HFIP (22.5 mL) 및 EtOH(22.5 mL) 중 $PhSiH_3$(3.75 g, 34.6 mmol)의 용액을 디에틸2-(시아노메틸)-2-(2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)알릴)말로네이트(4.50 g, 11.5 mmol) 및 $Fe(acac)_3$(2.04 g, 5.78 mmol)를 함유하는 플라스크에 N_2하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 N_2하에서 교반하였다. HCl(2M, 45 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 N_2하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)에 붓고 이를 EtOAc(2x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하여 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 0/1)로 정제하여 표제 화합물의 라세미 혼합물(1.20 g)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 309 $[M+H]^+$.

[1702] 단계 5: 디에틸 (*S*)-3-메틸-4-옥소-3-(1H-피라졸-3-일1)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트(**A30-5-P1**) 및 디에틸(*R*)-3-메틸-4-옥소-3-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트(**A30-5-P2**)를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1703] 디에틸 3-메틸-4-옥소-3-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트(1.20 g)를 키랄 SFC에 적용하였다(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10um); 이동상: CO_2의 경우 A 및 IPA(0.1%NH_3H_2O)의 경우 B; 구배: 등용매 25% 이동상 B; 유속: 54 g/분; 파장:220nm; 컬럼 온도: 35°C 시스템 배압: 100 bar.RT1(분)3.7;RT2(분)5.3.샘플 용매:IPA-분취;주사 부피:2 mL;실행 수:40). 제1 용리 이성질체를 동결건조하여 **A30-5-P1**(430 mg)을 황색 오일로 수득하였다, LC-MS: m/z 309 $[M+H]^+$. 제2 용리 이성질체를 동결건조하여 **A30-5-P2**(440 mg)를 황색 오일로 수득하였다, LC-MS: m/z 309 $[M+H]^+$.

[1704] 단계 6: 디에틸 (*R*)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-메틸-3-옥소-4-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트

[1705] 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸메탄디아민(6.44 g, 36.9 mmol) 중 디에틸 (*R*)-3-메틸-4-옥소-3-(1H-피라졸-3일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트(**A30-5-P2**, 3.80 g, 12.3 mmol)의 용액을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(4.60 g)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 364 $[M+H]^+$.

[1706] 단계 7: 디에틸 (*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6,6-디카르복실레이트

[1707] AcOH(5 mL) 및 톨루엔(50 mL) 중 디에틸 (*R*)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-메틸-3-옥소-4-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1,1-디카르복실레이트(4.60 g, 12.6 mmol)의 용액에 3-플루오로-1H-피라졸-5-아민(1.54 g, 15.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얼음 물(50 mL)을 첨가하였고 이를 EtOAc(2x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압하여 농축하였다. AcOH(50 mL)를 첨가하였고 이를 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. AcOH의 남은 부피가 대략 5 mL가 될 때까지 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. AcOH(~5mL) 중 표제 화합물의 이러한 미정제 용액을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: m/z 402 $[M+H]^+$.

[1708] 단계 8: (8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1709] 이전 단계 7로부터 수득한 AcOH(~5 mL) 중 디에틸 (*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6,6-디카르복실레이트의 용액에 HCl(6M, 50 mL)을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(3.30 g)을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 302 $[M+H]^+$.

[1710] 단계 9: 메틸 (8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1711] 미정제 (8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(3.30 g)을 사용하여 그리고 **방법 A9 단계 9**에서 기재된 반응 조건을 따라, 미정제 표제 화합물(3.00 g)을 황색 오일로 수득하였으며, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 316 $[M+H]^+$.

[1712] 단계 10: 메틸 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-

[1713] 7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**)

[1714] 메틸 (8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트를 사용하여 그리고 **방법 A23 단계 1** 및 **단계 2**에서 기재된 반응 조건을 순차적으로 따라, 표제 화합물(**A30-10-P2**)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 352 $[M+H]^+$.

[1715] 단계 11: 5-플루오로-2-(트리부틸스탄닐)피리미딘(**A30-11**)

[1716] 톨루엔(85 mL) 중 2-브로모-5-플루오로피리미딘(4.9 g, 27.6 mmol)의 교반된 용액에 1,1,1,2,2,2-헥사부틸디스탄난(32 g, 55.2 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(3.2 g, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 85% 석유 에테르 및 15% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(**A30-11**, 4.6 g, 35% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 389 $[M+H]^+$.

[1717] 단계 12: 2-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘

[1718] DMF(16 mL) 중 5-플루오로-2-(트리부틸스탄닐)피리미딘(1.7 g, 4.4 mmol)의 교반된 용액에 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(932 mg, 4.8 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (616 mg, 878 μmol) 및 CuI(167 mg, 878 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 물(30 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 50% 석유 에테르 및 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(340 mg, 24% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 255 $[M+H]^+$.

[1719] 단계 13: 5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(**A30-13**)

[1720] EtOH(5 mL) 및 물(1 mL) 중 2-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘(300 mg, 1.2 mmol)의 교반된 혼합물에 Fe(197 mg, 3.5 mmol) 및 NH_4Cl(315 mg, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다.고체를 여과 제거하였다. 여액을 물(20 mL)로 희석하였고 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(**A30-13**, 80 mg, 28% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 225 $[M+H]^+$.

[1721] 단계 14: **실시예 114** 및 **실시예 115**

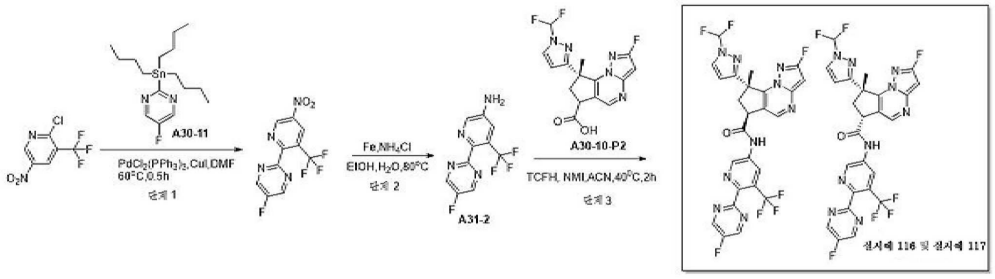
[1722] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**, 41 mg, 116 μmol) 및 5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(39 mg, 174 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체**실시예 114**(2.8 mg, 4% 수율)및 백색 고체로 *시스*-이성질체**실시예 115**(1.1

mg, 2% 수율).

[1723] **실시예 114**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

[1724] **실시예 115**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.93 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 2H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

[1725] **방법 A31**



[1726]

[1727] **실시예 116, 117: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1728] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1729] 단계 1: 5-플루오로-2-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘

[1730] **방법 A30 단계 12**와 유사하게 그러나 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘(966 mg, 4.3 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(451 mg, 34% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 289$[M+H]^+$.

[1731] 단계 2: 6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A31-2**)

[1732] **방법 A30 단계 13**과 유사하게 그러나 5-플루오로-2-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘(190 mg, 659 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(**A31-2**, 95 mg, 53% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 259 $[M+H]^+$.

[1733] 단계 3: **실시예 116** 및 **실시예 117**

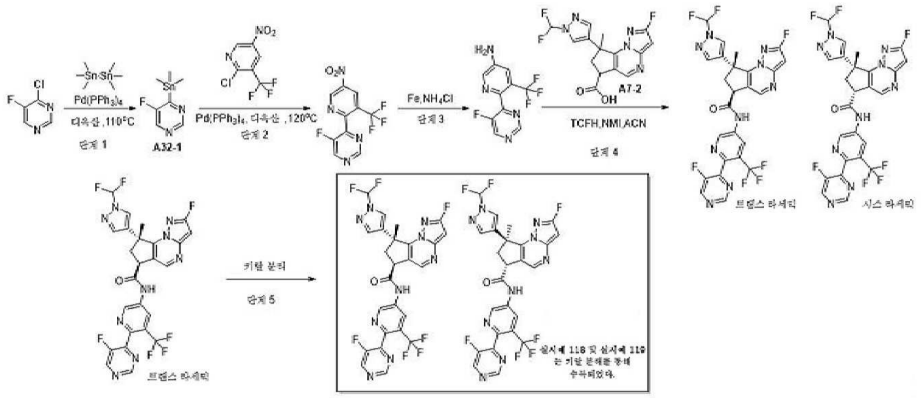
[1734] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**, 40 mg, 114 μmol) 및 6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(35 mg, 136 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 116**(7.6 mg, 11% 수율) 및 백색 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 117**(5.2 mg, 8% 수율).

[1735] **실시예 116**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.14 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51-4.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1736] **실시예 117**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67

(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 1H), 1.93 (s, 3H). LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1737] **방법 A32**



[1738]

[1739] **실시예 118, 119: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1740] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1741] 단계 1: 5-플루오로-4-(트리메틸스탄닐)피리미딘(**A32-1**)

[1742] 디옥산(15 mL) 중 4-클로로-5-플루오로-피리미딘(1 g, 7.6 mmol)의 교반된 화합물에 $Pd(PPh_3)_4$ (875 mg, 757 μmol) 및 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난(3.7 g, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 25 °C로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(**A32-1**, 1 g)을 수득하였다. LC-MS: m/z 263 $[M+H]^+$.

[1743] 단계 2: 5-플루오로-4-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘

[1744] 디옥산(10 mL) 중 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘(2 g, 8.8 mmol)의 교반된 혼합물에 5-플루오로-4-(트리메틸스탄닐)피리미딘(1 g, 3.8 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(532 mg, 758 μmol) 및 CuI(144 mg, 756 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각하였다. 고체를 여과 제거하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 용리액으로 80% 석유 에테르 및 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(400 mg, 31% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 289 $[M+H]^+$.

[1745] 단계 3: 6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민

[1746] **방법 A30 단계 13**과 유사하게 그러나 5-플루오로-4-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘(0.2 g, 694 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(150 mg, 77% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 259 $[M+H]^+$.

[1747] 단계 4: (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1748] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 100 mg, 285 μmol) 및 6-(5-플루오로피리미

딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(88 mg, 341 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(13.6 mg, 8% 수율), LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(6.9 mg, 4% 수율), LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

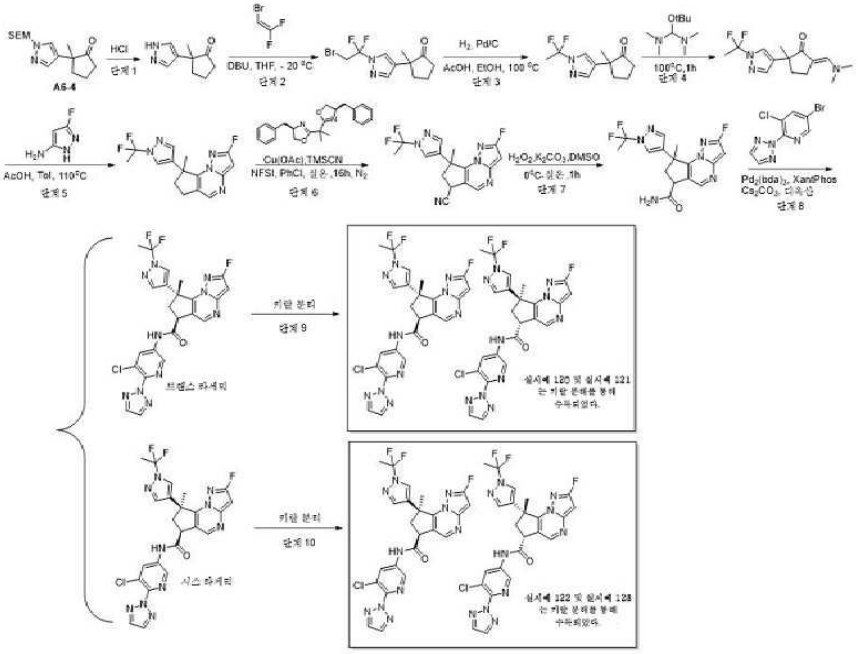
[1749] 단계 5: **실시예 118** 및 **실시예 119**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1750] 13 mg의 (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 3.421; RT2(분): 6.738; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 1). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 118**(2.7 mg, 22% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 119**(3.8 mg, 32% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1751] **실시예 118**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1752] **실시예 119**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1753] **방법 A33**



[1754]

[1755] **실시예 120, 121: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드;**
(6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1756] **실시예 122, 123: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미**

드;

(6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1757] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1758] 단계 1: 2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[1759] HCl(200 mL, MeOH 중 4M) 중 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(**A6-4**, 2 g, 6.8 mmol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 pH를 포화 중탄산 수용액을 사용하여 7-8까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조하고 여과하고 감압하에서 농축하여 표제 화합물(1 g, 6.1 mmol)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 165 $[M+H]^+$.

[1760] 단계 2: 2-(1-(2-브로모-1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1761] THF(200 mL) 중 2-메틸-2-(1H-피라졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(2 g, 12.2 mmol) 및 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-a]아제핀(1.9 g, 12.2 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모-1,1-디플루오로에텐(1.7 g, 12.2 mmol)을 -20℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물(200 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EtOAc/PE(4:1)로 용리하여 표제 화합물(900 mg, 24% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 307 $[M+H]^+$.

[1762] 단계 3: 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1763] EtOH(20 mL) 및 AcOH(1 mL) 중 2-(1-(2-브로모-1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일l)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(900 mg, 2.9 mmol)의 용액에 Pd/C(125 mg, 10%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기한 후 수소 대기하에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(600 mg, 89% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 229 $[M+H]^+$.

[1764] 단계 4: 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1765] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(1.4 g, 7.9 mmol) 중 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(600 mg, 2.6 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 적색 오일(600 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 284 $[M+H]^+$.

[1766] 단계 5: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1767] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(600 mg, 2.1 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체 (600 mg, 75% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 322 $[M+H]^+$.

[1768] 단계 6: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1769] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(60 mL) 중 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(600 mg, 1.9 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(320 mg, 44% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 347 $[M+H]^+$.

[1770] 단계 7: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1771] DMSO (7 mL) 중 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(300 mg, 866 μmol) 및 K_2CO_3 (359 mg, 2.6 mmol)의 교반된 혼합물에 H_2O_2(7 mL, 물 중 30%)를 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하여다. 반응을 포화 나트륨 티오설페이트 용액(10 mL)으로 켄칭하고 물(30 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 30

mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하고 수집된 분획을 감압하에서 농축하여 표제 화합물(180 mg, 48% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 365 $[M+H]^+$.

[1772] 단계 8: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1773] 디옥산(20 mL) 중 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(170 mg, 467 μmol)의 교반된 용액에 5-브로모-3-클로로-2-(트리아졸-2-일)피리딘(121 mg, 467 μmol), $Pd_2(dba)_3$(48 mg, 47 μmol), Xantphos(54 mg, 93 μmol) 및 Cs_2CO_3(456 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 생성물을 prep-비키랄 SFC로 추가로 정제하여표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(50 mg, 18% 수율), LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(30 mg, 11% 수율), LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$.

[1774] 단계 9: **실시예 120** 및 **실시예 121**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1775] *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디플루오로에틸-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(50 mg, 92 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.436; RT2(분): 18.731; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2) 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 120** (18.4 mg, 36% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 121**(21.1 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1776] **실시예 120**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 16.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$.

[1777] **실시예 121**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.25 (t, J = 16.0 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$.

[1778] 단계 10: **실시예 122** 및 **실시예 123**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

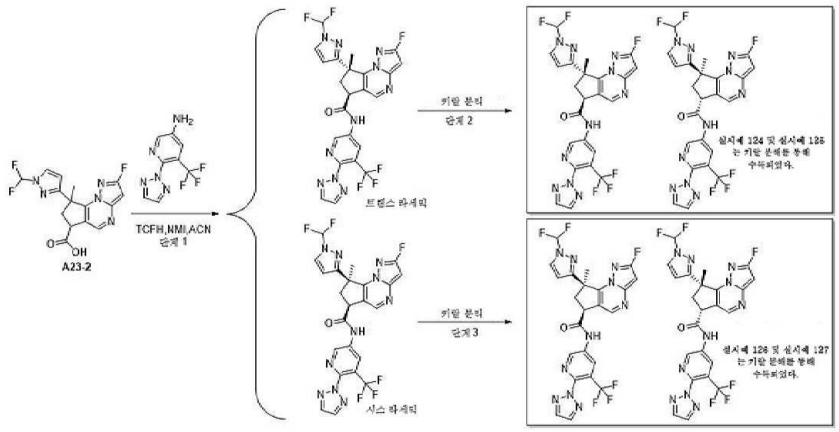
[1779] *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(30 mg, 55 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.855; RT2(분): 11.409; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 2) 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 122** (14.3 mg, 46% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 123**(11.8 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1780] **실시예 122**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 6.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43-4.47 (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.25 (t, J = 16.0 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$.

[1781] **실시예 123**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90-7.96 (m,

4H), 7.75 (s, 1H), 6.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.25 (t, J = 16.0 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 543 $[M+H]^+$.

[1782] **방법 A34**

[1783] 

[1784] **실시예 124, 125: (6*S*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드;**
(6*R*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1785] **실시예 126, 127: (6*S*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드;**
(6*S*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1786] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1787] 단계 1: (*트랜스*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1788] **방법 A1 단계 8** 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**, 70 mg, 199 μmol) 및 6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(68.5 mg, 299 mmol), 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(30 mg, 26% 수율), LC-MS (ES, m/z): 563$[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(20 mg, 16% 수율), LC-MS (ES, m/z): 563$[M+H]^+$.

[1789] 단계 2: **실시예 124** 및 **실시예 125**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1790] 30 mg의 (*트랜스*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.954; RT2(분): 13.761; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 124**(10.0 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 125**(12.6 mg, 40% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1791] **실시예 124**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8

Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1792] **실시예 125**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 8.19 (s, 2H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

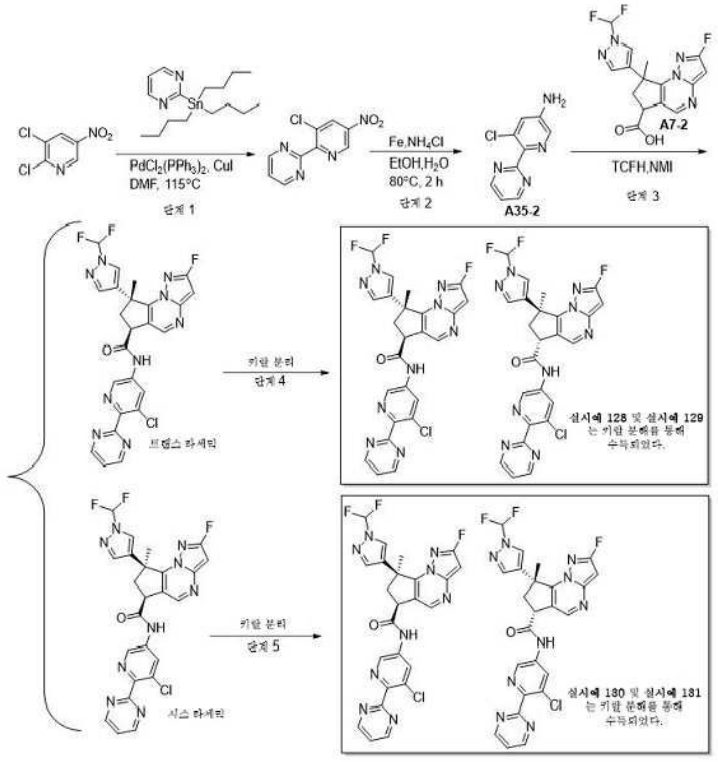
[1793] 단계 3: **실시예 126** 및 **실시예 127**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1794] 20 mg의 (*시스*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: MeOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 20% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.056; RT2(분): 8.952; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 126**(4.7 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 127**(6.2 mg, 30% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1795] **실시예 126**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1796] **실시예 127**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1797] **방법 A35**

[1798] 

[1799] **실시예** **128**, **129**:

(6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1800] **실시예 130, 131: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1801] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1802] 단계 1: 2-(3-클로로-5-니트로-2-피리딜)피리미딘

[1803] DMF(10 mL) 중 2,3-디클로로-5-니트로-피리미딘(600 mg, 3.1 mmol) 및 트리부틸(피리미딘-2-일)스탄난(1.3 g, 3.4 mmol)의 교반된 혼합물에 요오도구리(118 mg, 622 μmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(436 mg, 622 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(410 mg, 55% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 237 $[M+H]^+$.

[1804] 단계 2: 5-클로로-6-피리미딘-2-일-피리딘-3-아민(**A35-2**)

[1805] **방법 A30 단계 13**과 유사하게 그러나 2-(3-클로로-5-니트로-2-피리딜)피리미딘(390 mg, 1.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(**A35-2**, 100 mg, 29% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 207 $[M+H]^+$.

[1806] 단계 3: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1807] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 5-클로로-6-피리미딘-2-일-피리딘-3-아민(**A35-2**, 80 mg, 387 μmol) 및 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 136 mg, 387 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(20 mg, 16% 수율), LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$; *시스*-이성질체(20 mg, 16% 수율), LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$.

[1808] 단계 4: **실시예 128** 및 **실시예 129**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1809] *트랜스*-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(20 mg, 37 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.83; RT2(분): 9.43; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 128**(6.0 mg, 29% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 129**(4.3 mg, 21% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1810] **실시예 128**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$.

[1811] **실시예 129**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.55-

2.60 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).. LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$.

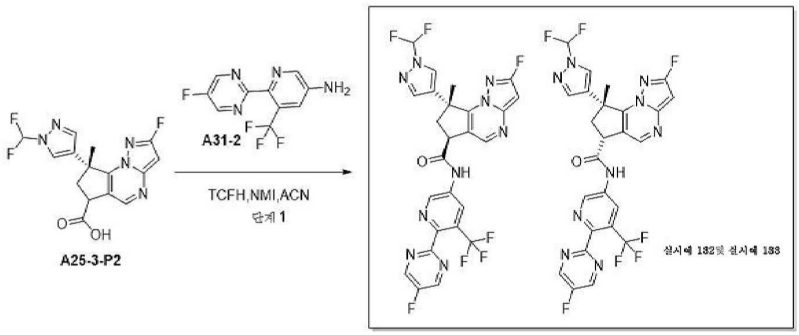
[1812] 단계 5: **실시예 130** 및 **실시예 131**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1813] *시스*-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(20 mg, 37 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 9.18; RT2(분): 19.56; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.8 mL; 실행 수: 1). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 130**(2.0 mg, 10% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 131**(2.0 mg, 10% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1814] **실시예 130**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$.

[1815] **실시예 131**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.94 (s, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LC-MS: m/z 540 $[M+H]^+$.

[1816] **방법 A36**



[1817]

[1818] **실시예 132, 133: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-N-(6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1819] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

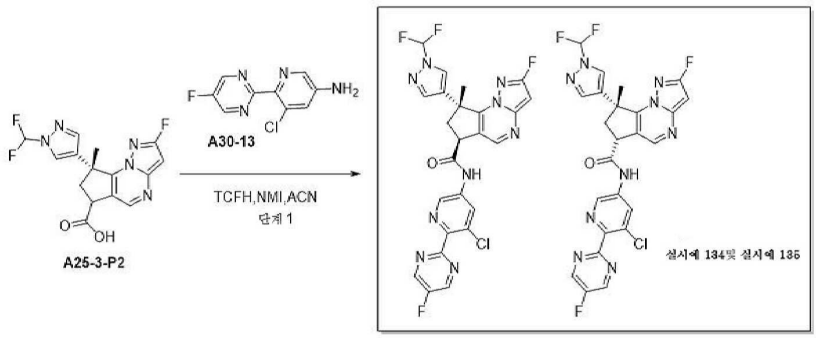
[1820] 단계 1: **실시예 132** 및 **실시예 133**

[1821] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A31-2**, 80 mg, 310 μmol) 및 (8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A25-3-P2**, 91 mg, 259 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 132**(11.5 mg, 7% 수율) 및 백색 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 133**(15.7 mg, 10% 수율).

[1822] **실시예 132**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 9.08 (s, 3H), 8.71-8.73 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.01 (s, 3H). LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1823] **실시예 133**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (s, 3H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[1824] **방법 A37**



[1825]

[1826] **실시예 134, 135: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1827] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

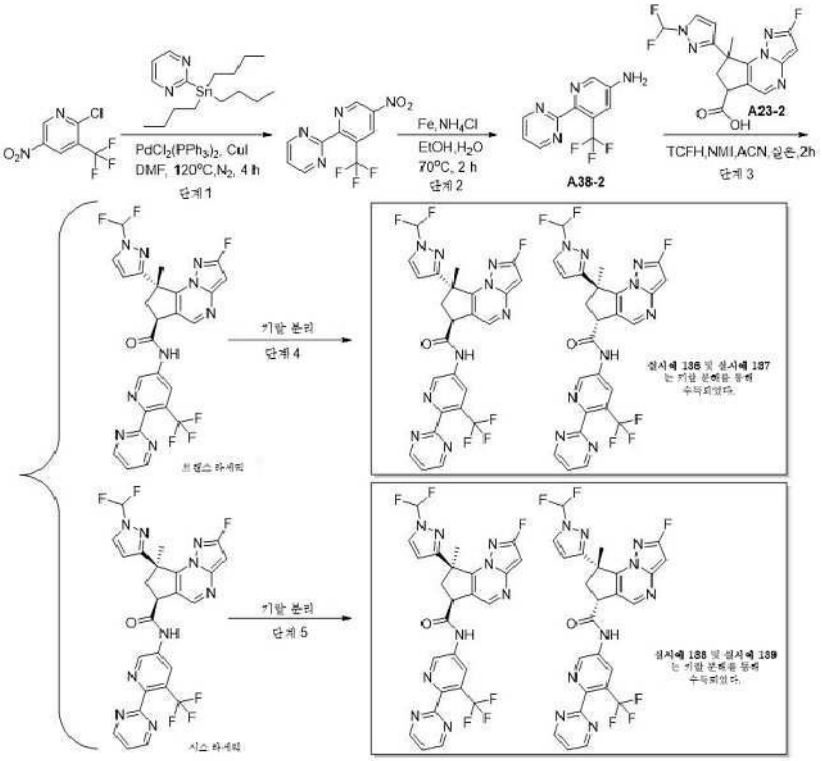
[1828] 단계 1: **실시예 134** 및 **실시예 135**

[1829] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(**A30-13**, 90 mg, 401 μmol) 및 (8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A25-3-P2**, 94 mg, 267 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 134**(5.9 mg, 4% 수율) 및 회백식 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 135**(4.8 mg, 3% 수율).

[1830] **실시예 134**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 1.91 (s, 3H).LC-MS: m/z558 $[M+H]^+$.

[1831] **실시예 135**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

[1832] **방법 A38**



[1833]

[1834] **실시예 136, 137: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1835] **실시예 138, 139: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-yl)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피라졸-6-카르복사미드**

[1836] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1837] 단계 1: 2-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘

[1838] **방법 A35 단계 1**과 유사하게 그러나 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘(1.2 g, 5.2 mmol)을 사용하여 그리고 120℃에서 3시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 고체(740 mg, 47% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 271 $[M+H]^+$.

[1839] 단계 2: 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**)

[1840] EtOH(45 mL) 및 물(45 mL) 중 2-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘(900 mg, 3.3 mmol)의 혼합물의 교반된 용액에 Fe(744 mg, 13.3 mmol) 및 NH_4Cl(713 mg, 13.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(**A38-2**, 580 mg, 71% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 241 $[M+H]^+$.

[1841] 단계 3: (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1842] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**, 150 mg, 427 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-

5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 123 mg, 512 mmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(30 mg, 11% 수율), LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(20 mg, 7% 수율), LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1843] 단계 4: **실시예 136** 및 **실시예 137**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1844] 30 mg의 (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 70% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.369; RT2(분): 6.209; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.9 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 136**(10.2 mg, 32% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 137**(13.3 mg, 42% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1845] **실시예 136**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.20 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1846] **실시예 137**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

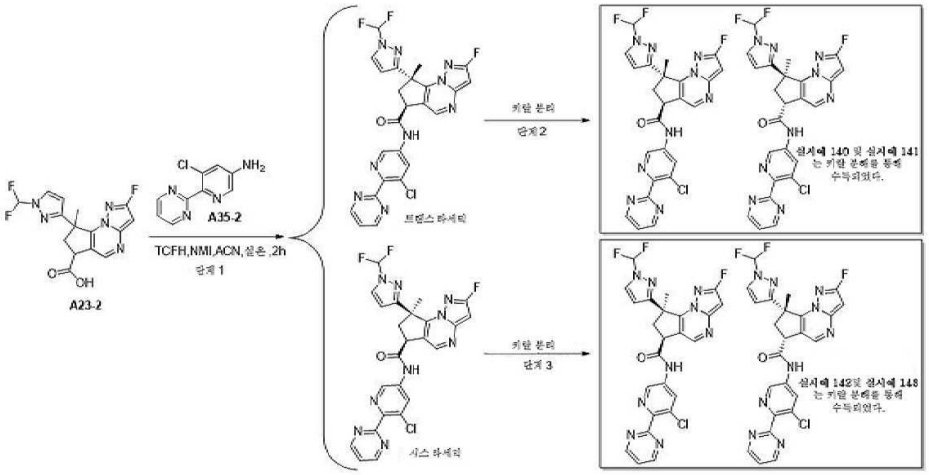
[1847] 단계 5: **실시예 138** 및 **실시예 139**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1848] 20 mg의 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 11.491; RT2(분): 16.05; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.8 mL; 실행 수: 3). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 138**(5.5 mg, 27% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 139**(4.7 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1849] **실시예 138**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1850] **실시예 139**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.09 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1851] **방법 A39**



[1852]

[1853] **실시예 140, 141: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1854] **실시예 142, 143: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1855] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1856] 단계 1: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1857] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**, 150 mg, 427 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A35-2**, 132 mg, 640 mmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(45 mg, 19% 수율), LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(10 mg, 4% 수율), LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$.

[1858] 단계 2: **실시예 140** 및 **실시예 141**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1859] 45 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 60% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 4.274; RT2(분): 6.805; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.8 mL; 실행 수: 5). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 140**(8.2 mg, 17% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 141**(10.1 mg, 20% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1860] **실시예 140**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.44-3.45 (m, 1H),

2.59-2.64 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$.

[1861] **실시예 141**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$.

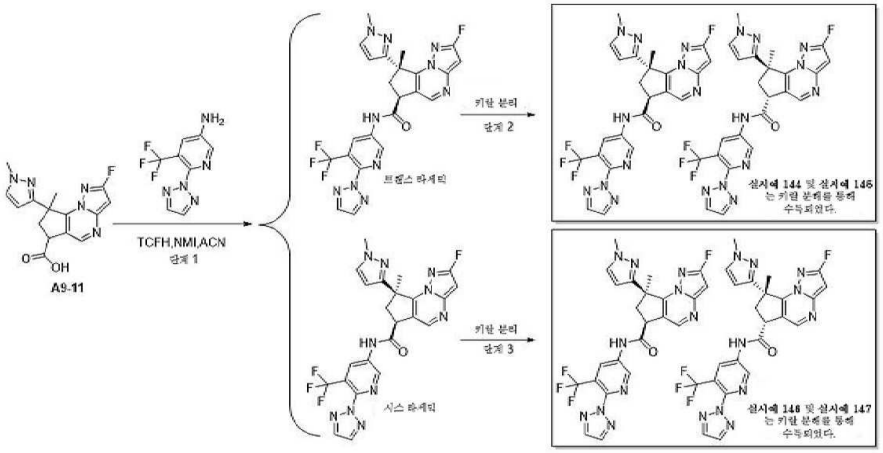
[1862] 단계 3: **실시예 142** 및 **실시예 143**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1863] 20 mg의 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.321; RT2(분): 10.659; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 142**(2.8 mg, 27% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 143**(2.4 mg, 23% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1864] **실시예 142**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.57 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$.

[1865] **실시예 143**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.23 (s, 1H), 8.92-8.99 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.10 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 540[M+H]$^+$.

[1866] **방법 A40**



[1867]

[1868] **실시예 144, 145: (6*S*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1869] **실시예 146, 147: (6*S*,8*R*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1870] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1871] 단계 1: *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1872] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A9-11**, 85 mg, 270 μmol) 및 6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(124 mg, 539 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로서 트랜스 이성질체(20 mg, 14% 수율), LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(6 mg, 4% 수율), LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1873] 단계 2: **실시예 144** 및 **실시예 145**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1874] 20 mg의 *트랜스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.22; RT2(분): 7.789; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 샘플 농도: mg/mL; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 144**(7.6 mg, 38% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 145**(6.6 mg, 33% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1875] **실시예 144**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1876] **실시예 145**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

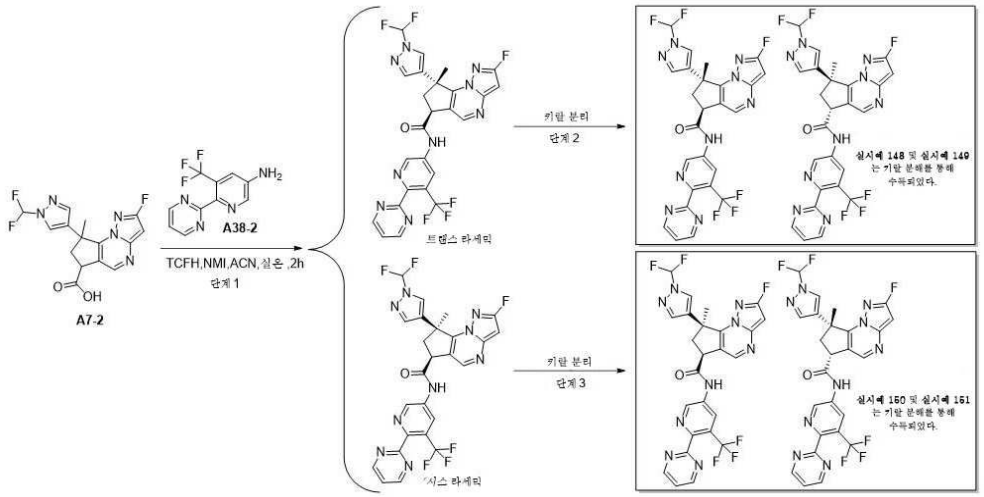
[1877] 단계 3: **실시예 146** 및 **실시예 147**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1878] 6 mg의 *시스*-N-(6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 10% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.881; RT2(분): 11.324; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 샘플 농도: mg/mL; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 146**(2.4 mg, 39% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 147**(2.1 mg, 35% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1879] **실시예 146**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.80 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1880] **실시예 147**: ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.80 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.13 (s, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[1881] **방법 A41**

[1882] 

[1883] **실시예 148, 149: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1884] **실시예 150, 151: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1885] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1886] 단계 1: *트랜스*-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1887] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 120 mg, 342 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 123 mg, 512 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체(20 mg, 10% 수율), LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$; 회백색 고체로 *시스*-이성질체(18 mg, 9% 수율), LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$.

[1888] 단계 2: **실시예 148** 및 **실시예 149**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1889] 17 mg의 *트랜스*-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.34; RT2(분): 14.14; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.55 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 148**(2.6 mg, 15% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 149**(2.0 mg, 11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1890] **실시예 148**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$.

[1891] **실시예 149**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.16 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H). LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$.

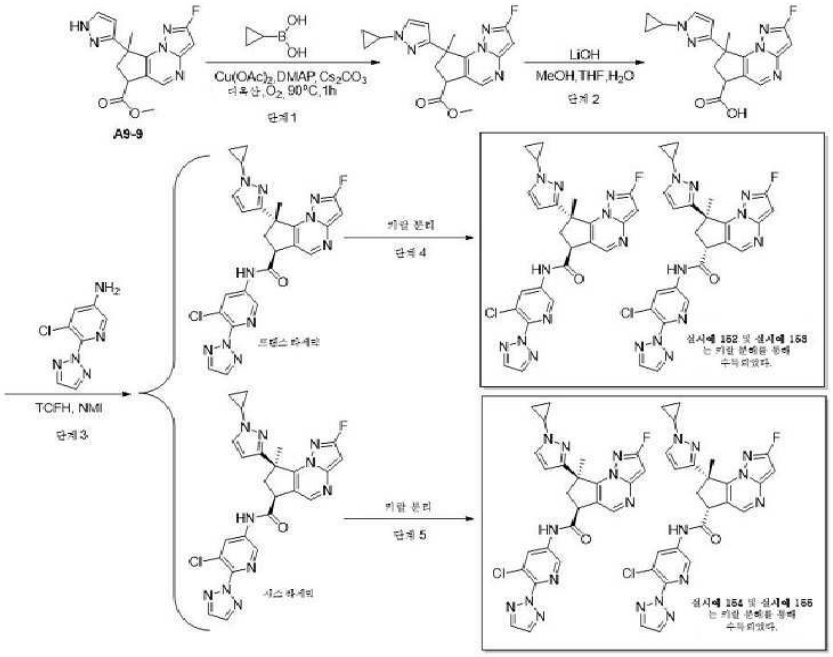
[1892] 단계 3: **실시예 150** 및 **실시예 151**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1893] 18 mg의 *시스*-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.44; RT2(분): 10.21; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.9 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 150**(2.2 mg, 12% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 151**(2.3 mg, 12% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1894] **실시예 150**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$.

[1895] **실시예 151**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 574 $[M+H]^+$.

[1896] **방법 A42**



[1897]

[1898] **실시예 152, 153: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1899] **실시예 154, 155: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드;**

(6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1900] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1901] 단계 1: 메틸 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[1902] **방법 A8 단계 1**과 유사하게 그러나 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(**A9-9**, 280 mg, 622 μmol)를 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체(90 mg, 41% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 356 $[M+H]^+$.

[1903] 단계 2: 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1904] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(90 mg, 253 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 백색 고체(75 mg, 86% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 342 $[M+H]^+$.

[1905] 단계 3: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜탄[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1906] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(75 mg, 131.8 mmol) 및 5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-아민(31 mg, 158 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(40 mg, 58% 수율), LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(20 mg, 29% 수율), LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1907] 단계 4: **실시예 152** 및 **실시예 153**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1908] 40 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유속: 18ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.56; RT2(분): 12.048; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 152**(17.2 mg, 43% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 153**(17.3 mg, 43% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1909] **실시예 152**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 0.82-0.97 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1910] **실시예 153**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 0.82-0.97 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1911] 단계 5: **실시예 154** 및 **실시예 155**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

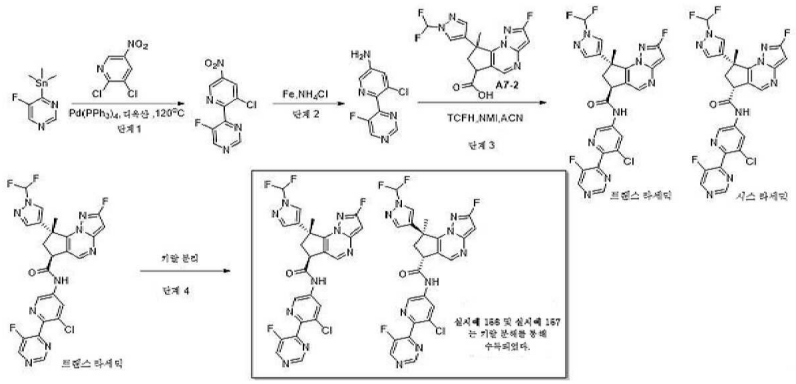
[1912] 20 mg의 *시스*-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex: DCM=3: 1(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B:

EtOH--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.556; RT2(분): 10.156; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.7 mL; 실행 수: 5). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 154**(5.8 mg, 29% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 155**(4.5 mg, 22% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1913] **실시예 154**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 0.72-0.88 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1914] **실시예 155**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 0.72-0.89 (m, 4H). LC-MS: m/z 519 $[M+H]^+$.

[1915] **방법 A43**

[1916] 

[1917] **실시예 156, 157: (6*S*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1918] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1919] 단계 1: 4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘

[1920] **방법 A32 단계 2**와 유사하게 그러나 디옥산(20 mL) 및 5-플루오로-4-(트리메틸스탄닐)피리미딘(**A32-1**, 2 g, 7.7 mmol) 중 2,3-디클로로-5-니트로피리딘(3.4 g, 17.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고형(1.3 g, 61% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 255 $[M+H]^+$.

[1921] 단계 2: 5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-아민

[1922] **방법 A30 단계 13**과 유사하게 그러나 4-(3-클로로-5-니트로피리딘-2-일)-5-플루오로피리미딘(0.2 g, 785 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(150 mg, 79% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 225 $[M+H]^+$.

[1923] 단계 3: *트랜스*-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 *시스*-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1924] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A7-2**, 90 mg, 256 μmol) 및 5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-아민(69 mg, 307 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백

색 고체로 *트랜스* 이성질체(8.5 mg, 5% 수율), LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(2.8 mg, 2% 수율), LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

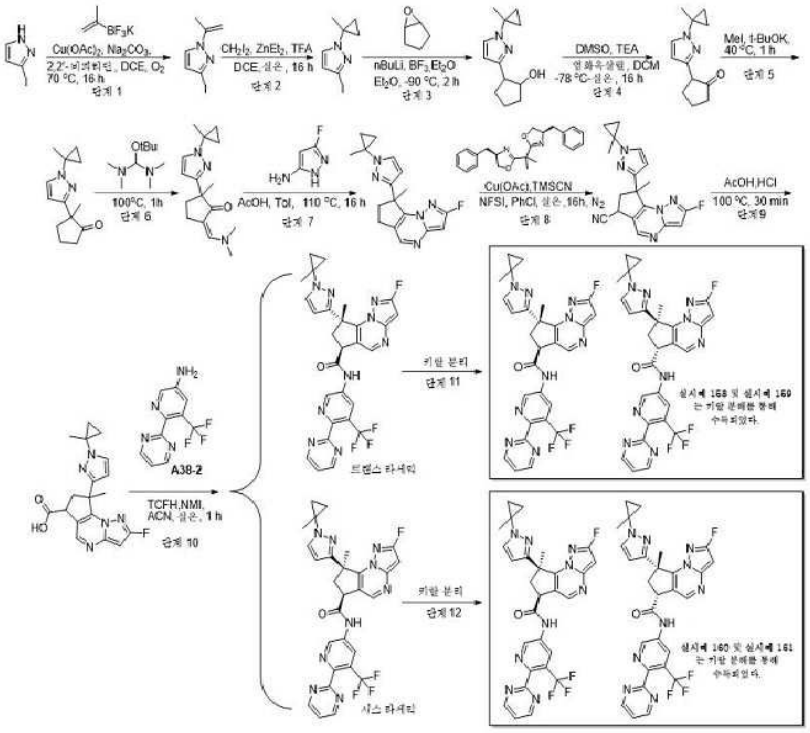
[1925] 단계 4: **실시예 156** 및 **실시예 157**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1926] 7 mg의 *트랜스*-N-(5-클로로-6-(5-플루오로피리미딘-4-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 8.17; RT2(분): 9.948; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.4 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 156**(2.5 mg, 33% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 157**(2.2 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1927] **실시예 156**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

[1928] **실시예 157**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 558 $[M+H]^+$.

[1929] **방법 A44**

[1930] 

[1931] **실시예 158, 159: (6*S*,8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1932] **실시예 160, 161: (6*S*,8*R*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르**

복사미드; (6*R*,8*S*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1933] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1934] 단계 1: 3-요오도-1-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸

[1935] **방법 A28 단계 1**과 유사하게 그러나 3-요오도-1H-피라졸(20 g, 103.1 mmol)을 사용하여 그리고 70℃에서 16시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 고체(7.3 g, 30% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 3H). LC-MS (ES, m/z): 235[M+H]$^+$.

[1936] 단계 2: 3-요오도-1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸

[1937] **방법 A28 단계 2**과 유사하게 그러나 3-요오도-1-(프로프-1-엔-2-일)-1H-피라졸(7.3 g, 31.2 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체(4.3 g, 55% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.12-1.17 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 249[M+H]$^+$.

[1938] 단계 3: 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올

[1939] **방법 A6 단계 2**와 유사하게 그러나 3-요오도-1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸(4.3 g, 17.3 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(0.6 g, 18% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 207 [M+H]$^+$.

[1940] 단계 4: 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1941] DCM(15 mL) 중 염화옥살릴(2.1 g, 17.0 mmol)의 교반된 용액에 DCM(15 mL) 중 DMSO(2.6 g, 33.9 mmol)를 질소하에서 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM(15 mL) 중 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-올(1.8 g, 8.5 mmol)의 용액을 -78℃에서 질소하에서 천천히 첨가하고 이를 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민(4.3 g, 42.4 mmol)을 -78℃에서 질소하에서 적가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응을 물(30 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 DCM(3x 30mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하여 미정제 표제 화합물(1.8 g)을 황색 오일로 수득하으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 205 [M+H]$^+$.

[1942] 단계 5: 2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1943] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(370 mg, 1.8 mmol) 및 역상 실리카 겔 컬럼에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(220 mg, 55% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 219 [M+H]$^+$.

[1944] 단계 6: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1945] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(1.9 g, 11.0 mmol) 중 2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(1.2 g, 5.5 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(1.2 g, 79% 수율)로 수득하였으며 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 274 [M+H]$^+$.

[1946] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1947] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(1.2 g, 4.4 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(1 g, 73% 수율)로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.59 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.01-1.06 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H). LC-MS: m/z 312 [M+H]$^+$.

[1948] 단계 8: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1949] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(125 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.2 g, 3.8 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(340 mg, 13% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 337 $[M+H]^+$.

[1950] 단계 9: 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[1951] **방법 A9 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(340 mg, 505 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(160 mg, 82% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 356 $[M+H]^+$.

[1952] 단계 10: (*트랜스*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1953] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(150 mg, 422 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 112 mg, 464 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체(75 mg, 30% 수율), LC-MS: m/z 578 $[M+H]^+$; 회백색 고체로 *시스*-이성질체(30 mg, 12% 수율), LC-MS: m/z 578 $[M+H]^+$.

[1954] 단계 11: **실시예 158** 및 **실시예 159**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[1955] 27 mg의 (*트랜스*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 60% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 4.753; RT2(분): 7.829; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 158**(22.5 mg, 29% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 159**(30.2 mg, 40% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[1956] **실시예 158**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.01-1.12 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 578 $[M+H]^+$.

[1957] **실시예 159**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.01-1.12 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 578 $[M+H]^+$.

[1958] 단계 12: **실시예 160** 및 **실시예 161**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

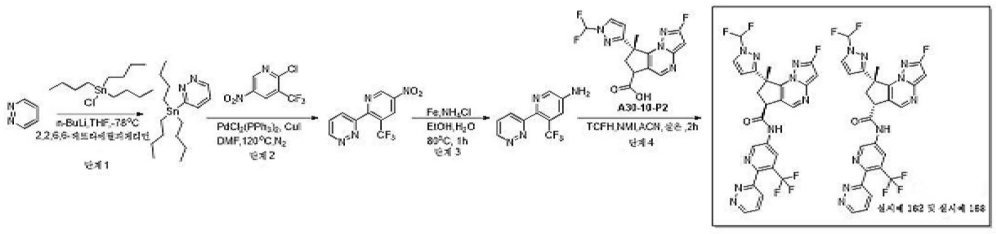
[1959] 30 mg의 (*시스*)-2-플루오로-8-메틸-8-(1-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SZ, 3*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: MeOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 9.733; RT2(분): 14.084; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축

하고 동결건조하여 **실시예 160**(11.7 mg, 38% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 161**(6.8 mg, 22% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[1960] **실시예 160**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.93 (s, 1H), 9.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.88-1.01 (m, 2H), 0.58-0.70 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 578 $[M+H]^+$.

[1961] **실시예 161**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 6.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.88-1.01 (m, 2H), 0.58-0.70 (m, 2H). LC-MS (ES, m/z): 578 $[M+H]^+$.

[1962] **방법 A45**

[1963] 

[1964] **실시예 162, 163: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리다진-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리다진-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1965] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1966] 단계 1: 3-(트리부틸스탄닐)피리다진

[1967] THF(80 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(1.94 g, 13.7 mmol, 2.32 mL)의 용액에 n-부틸리튬(5.5 mL, 헥산 중 2.5 M)을 -30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(20 mL) 중 피리다진(1 g, 12.5 mmol)의 용액 및 THF(20 mL) 중 트리부틸클로로스탄난(4.1 g, 12.5 mmol)의 용액을 -78℃에서 점차적으로 첨가하고 혼합물을 -78℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고 수성 포화 염화 암모늄(20 ml)으로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하였고 DCM(3x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 EA/PE(1:1)로 용리하여 표제 화합물(2.1 g, 45% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 371 $[M+H]^+$.

[1968] 단계 2: 3-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리다진

[1969] **방법 A30 단계 12**와 유사하게 그러나 3-(트리부틸스탄닐)피리다진(1 g, 2.7 mmol) 및 2-클로로-5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘(614 mg, 2.7 mmol)을 사용하여 그리고 120℃에서 1시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 고체(120 mg, 16% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 271 $[M+H]^+$.

[1970] 단계 3: 6-(피리다진-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민

[1971] **방법 A30 단계 13**과 유사하게 그러나3-(5-니트로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리다진(110 mg, 407 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(45 mg, 46% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 241 $[M+H]^+$.

[1972] 단계 4: **실시예 162** 및 **실시예 163**

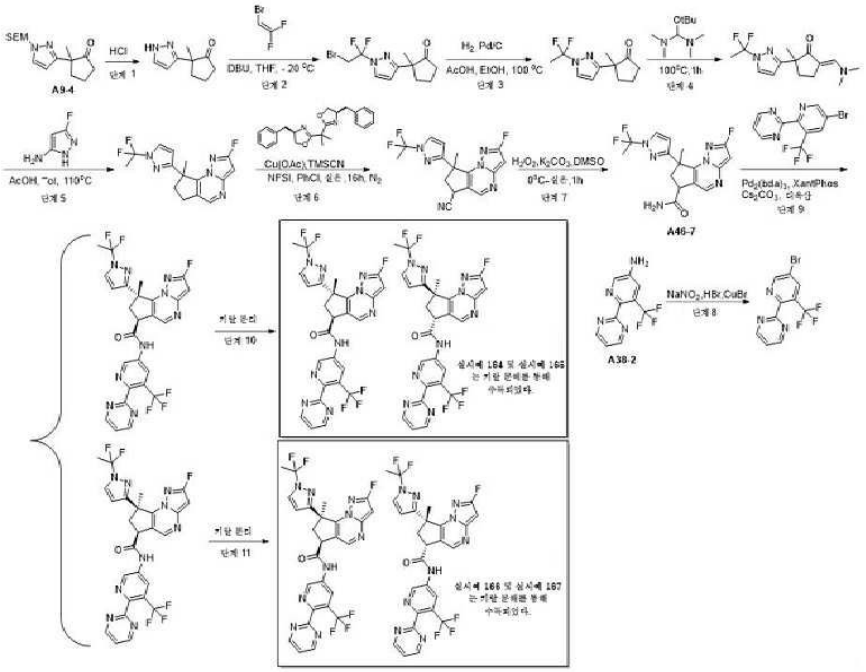
[1973] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**, 44 mg, 125 μmol) 및 6-(피리다진

-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(30 mg, 125 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체**실시예 162**(14.0 mg, 19% 수율) 및 백색 고체로 *시스*-이성질체**실시예 163**(6.0 mg, 8% 수율).

[1974] **실시예 162**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H), 9.31-9.37 (m, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50-4.58 (m, J = 8.0 Hz, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1975] **실시예 163**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 9.31-9.37 (m, 1H), 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 2H), 1.93 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 574[M+H]$^+$.

[1976] **방법 A46**



[1977]

[1978] **실시예 164, 165: (6*S*,8*S*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1979] **실시예 166, 167: (6*S*,8*R*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[1980] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[1981] 단계 1: 2-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온

[1982] **방법 A33 단계 1**과 유사하게 그러나 2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(**A9-4**, 31.0 g, 105 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(9.0 g, 52% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 165 [M+H]$^+$.

[1983] 단계 2: 2-(1-(2-브로모-1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1984] THF(200 mL) 중 2-메틸-2-(1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(4.5 g, 27 mmol)의 교반된 용액에 DBU(8.3 g, 54 mmol) 및 2-브로모-1,1-디플루오로에텐(50.0 g, 349 mmol)을 -40℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수(100 ml)로 세척하고 무수 황산 나트륨상에서 건조하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(2.3 g, 27% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 307[M+H]$^+$.

[1985] 단계 3: 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1986] EtOH(200 mL) 중 2-(1-(2-브로모-1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(4.5 g, 14 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(4.1 g, 1 mmol, 10%) 및 Pd/C(3.5 g, 1 mmol, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 탈기한 후 수소 압력[30 atm]하에서 120℃에서 48시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 PE/EtOAc(10:1)로 용리하여 표제 화합물(1.8 g, 37% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.26 (t, J = 16.0 Hz, 3H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.43 (s, 3H). LC-MS: m/z 229 [M+H]$^+$.

[1987] 단계 4: 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸사이클로펜탄-1-온

[1988] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄디아민(382 mg, 2.2 mmol) 중 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(100 mg, 440 μmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 적색 오일(100 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 284 [M+H]$^+$.

[1989] 단계 5: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[1990] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 EtOH(5 mL) 및 HCl(0.5 mL, 디옥산 중 4M) 중 2-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸사이클로펜탄-1-온(100 mg, 353 μmol) 및 3-플루오로-1H-피라졸-5-아민(36 mg, 353 μmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 고체(50 mg, 44% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 322 [M+H]$^+$.

[1991] 단계 6: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[1992] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(40 mL) 중 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(400 mg, 1.2 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(200 mg, 23% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 347 [M+H]$^+$.

[1993] 단계 7: 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(**A46-7**)

[1994] **방법 A33 단계 7**과 유사하게 그러나 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(65 mg, 187 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(**A46-7**, 30 mg, 44% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 365 [M+H]$^+$.

[1995] 단계 8: 2-(5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘

[1996] HBr(2 mL, 아세트산 중 33%) 중 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 260 mg, 1.1 mmol)의 교반된 혼합물에 물(2mL) 중 $NaNO_2$ (224 mg, 3.3 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였고 이를 0℃에서 30분 동안 교반하였다. CuBr(202 mg, 1.4 mmol)을 0℃에서 첨가하였고 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하였고 DCM(3x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼상에 적용하고 PE/EtOAc(3:1)로 용리하여 표제 화합물(210 mg, 64% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 304 [M+H]$^+$.

[1997] 단계 9: (*트랜스*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[1998] **방법 A33 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(30 mg, 82 μmol) 및 2-(5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리미딘(30 mg, 98 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(12 mg, 21% 수율), LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$; 백색 고체로서 *시스*-이성질체(6 mg, 10% 수율), LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$.

[1999] 단계 10: **실시예 164** 및 **실시예 165**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2000] 25 mg의 (*트랜스*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.47; RT2(분): 10.61; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.3 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 164**(5.4 mg, 21% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 165**(11.6 mg, 44% 수율)를 연황색 고체로 수득하였다.

[2001] **실시예 164**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13(s, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.20 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$.

[2002] **실시예 165**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10(s, 1H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.21 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$.

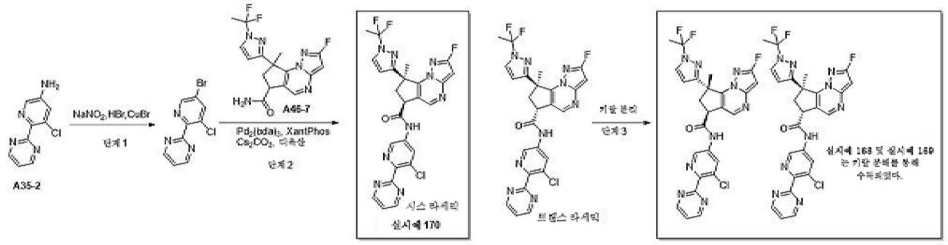
[2003] 단계 11: **실시예 166** 및 **실시예 167**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2004] 23 mg의 (*시스*)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.17; RT2(분): 10.41; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.6 mL; 실행 수: 4). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 166**(2.7 mg, 11% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 167**(1.3 mg, 5% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2005] **실시예 166**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.09 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H). LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$.

[2006] **실시예 167**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.09 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H). LC-MS: m/z 588 $[M+H]^+$.

[2007] **방법 A47**

[2008] 

[2009] **실시예 168, 169: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드, (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2010] **실시예 170: (*시스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2011] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2012] 단계 1: 2-(5-브로모-3-클로로피리딘-2-일)피리미딘

[2013] **방법 A46 단계 8**과 유사하게 그러나 5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(**A35-2**, 120 mg, 581 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(110 mg, 70% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 270 $[M+H]^+$.

[2014] 실시예 2: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 **실시예 170**

[2015] **방법 A33 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(**A46-7**, 30 mg, 82 μmol) 및 2-(5-브로모-3-클로로피리딘-2-일)피리미딘(26.7 mg, 98 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(1.3 mg, 2% 수율), LC-MS: m/z 554 $[M+H]^+$; 백색 고체로 **실시예 170**(1.2 mg, 2% 수율).

[2016] **실시예 170**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.89(s, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.12 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 554 $[M+H]^+$.

[2017] 단계 3: **실시예 168** 및 **실시예 169**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

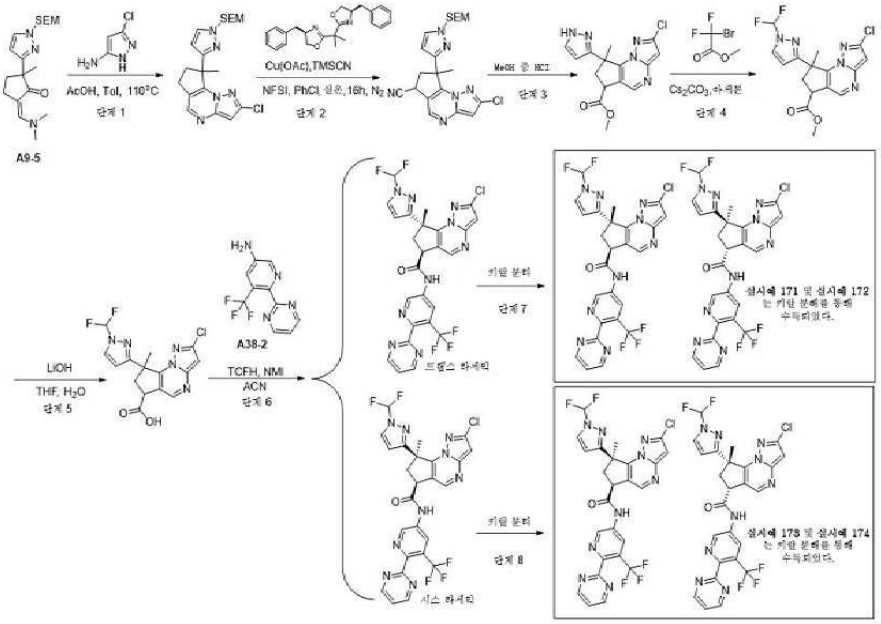
[2018] 5.8 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(1,1-디플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다. (컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 60% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 6.138; RT2(분): 12.152; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.5 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 168**(1.8 mg, 31% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 169**(1.3 mg, 22% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[2019] **실시예 168**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56-6.59 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.20 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 554 $[M+H]^+$.

[2020] **실시예 169**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97(s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz,

1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56-6.59 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.20 (t, J = 16.4 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS: m/z 554 $[M+H]^+$.

[2021] **방법 A48**



[2022]

[2023] **실시예 171, 172: (6*S*,8*S*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2024] **실시예 173, 174: (6*S*,8*R*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2025] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2026] 단계 1: 2-클로로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[2027] **방법 A6 단계 6**과 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(6 g, 17 mmol) 및 3-클로로-1H-피라졸-5-아민(2 g, 17 mmol)을 사용하여 그리고 110℃에서 1시간 동안 교반하여, 표제 화합을 적색 고체로 수득하였다(2.9 g, 41% 수율). LC-MS: m/z 404 $[M+H]^+$.

[2028] 단계 2: 2-클로로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[2029] **방법 A6 단계 7**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(20 mL) 중 2-클로로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.1 g, 3 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(200 mg, 17% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 429 $[M+H]^+$.

[2030] 단계 3: 메틸 2-클로로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[2031] HCl(10 mL, MeOH 중 4M) 중 2-클로로-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하

이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(400 mg, 932 μmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하여 표제 화합물(200 mg, 65% 수율)을 황색 오일로 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: m/z 332 $[M+H]^+$.

[2032] 단계 4: 메틸 2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[2033] **방법 A23 단계 1**과 유사하게 그러나 메틸 2-클로로-8-메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(200 mg, 602 μmol)를 사용하여 60℃에서 16시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 오일(200 mg, 87% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 382 $[M+H]^+$.

[2034] 단계 5: 2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[2035] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 THF(10 mL) 중 메틸 2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(200 mg, 524 μmol) 및 역상 컬럼 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(130 mg, 67% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 368 $[M+H]^+$.

[2036] 단계 6: (*트랜스*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2037] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(120 mg, 326 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 78 mg, 326 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 분홍색 고체로 *트랜스* 이성질체(24 mg, 25% 수율), LC-MS: m/z 590$[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(19 mg, 19% 수율), LC-MS: m/z 590$[M+H]^+$.

[2038] 단계 7: **실시예 171** 및 **실시예 172**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2039] (*트랜스*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(24 mg, 40 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.732; RT2(분): 13.43; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 171**(5 mg, 40% 수율)을 분홍색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 172**(9 mg, 72% 수율)를 황색 고체로 수득하였다.

[2040] **실시예 171**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz ,1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 590$[M+H]^+$.

[2041] **실시예 172**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz ,1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 590$[M+H]^+$.

[2042] 단계 8: **실시예 173** 및 **실시예 174**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

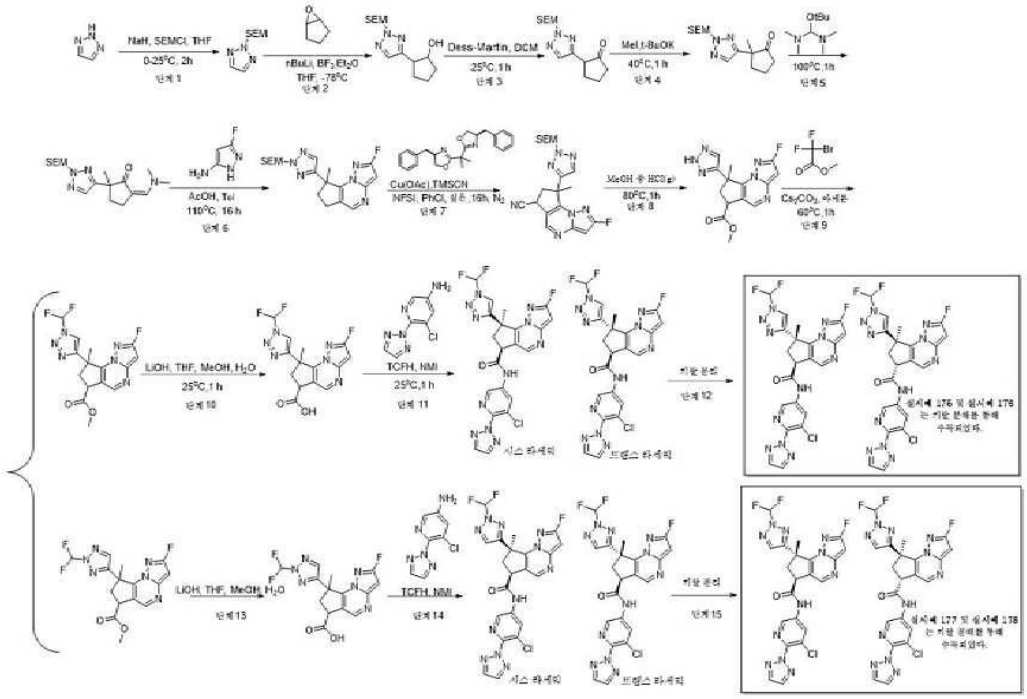
[2043] (*시스*)-2-클로로-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-8-메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(19 mg, 32 μmo

l)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 12.948; RT2(분): 18.039; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.2 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 173**(6 mg, 63% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 174**(5 mg, 8 μmol, 52% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[2044] **실시예 173**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 59.2 Hz ,1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 590[M+H]$^+$.

[2045] **실시예 174**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 4.8Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz ,1H), 7.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 590[M+H]$^+$.

[2046] **방법 A49**



[2047]

[2048] **실시예 175, 176: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2049] **실시예 177, 178: (6*S*,8*S*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2050] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2051] 단계 1: 2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸

[2052] **방법 A6 단계 1**과 유사하게 그러나 2H-트리아졸(30 g, 434.4 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(46 g,

45% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 200 $[M+H]^+$.

[2053] 단계 2: 2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-올

[2054] **방법 A1 단계 1**과 유사하게 그러나 2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸(50 g, 250.9 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(33.5 g, 42% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 284 $[M+H]^+$.

[2055] 단계 3: 2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[2056] **방법 A10 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-올(15 g, 52.9 mmol)을 사용하여 그리고 역상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 후, 표제 화합물을 황색 오일(15 g, 90% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 282 $[M+H]^+$.

[2057] 단계 4: 2-메틸-2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[2058] **방법 A1 단계 3**과 유사하게 그러나 2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(10 g, 35.5 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 무색 오일(4.1 g, 36% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 296 $[M+H]^+$.

[2059] 단계 5: 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온

[2060] **방법 A1 단계 4**와 유사하게 그러나 1-*tert*-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸메탄디아민(4.6 g, 26.4 mmol) 중 2-메틸-2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(3.9 g, 13.2 mmol)을 사용하여 그리고 100℃에서 1시간 동안 교반하여, 미정제 표제 화합물을 갈색 오일(4.2 g)로 수득하였으며 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: m/z 351 $[M+H]^+$.

[2061] 단계 6: 2-플루오로-8-메틸-8-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[2062] **방법 A1 단계 5**와 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)사이클로펜탄-1-온(1 g, 2.9 mmol)을 사용하여 그리고 역상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 후, 표제 화합물을 황색 오일(250 mg, 23% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 389 $[M+H]^+$.

[2063] 단계 7: 2-플루오로-8-메틸-8-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[2064] **방법 A6 단계 7**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(20 mL) 중 2-플루오로-8-메틸-8-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(1 g, 2.6 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(90 mg, 8% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 414 $[M+H]^+$.

[2065] 단계 8: 메틸 2-플루오로-8-메틸-8-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[2066] **방법 A48 단계 3**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(90 mg, 185 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(50 mg, 85% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 317 $[M+H]^+$.

[2067] 단계 9: 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트 및 메틸 8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[2068] **방법 A23 단계 1**과 유사하게 그러나 2-플루오로-8-메틸-8-(2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(50 mg, 158 μmol)를 사용하여 그리고 60℃에서 1시간 동안 교반하여 그리고 prep-HPLC에 의한 정제 후, 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(35 mg, 60% 수율), LC-MS: m/z 367 $[M+H]^+$ 및 메틸 8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이

드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(20 mg, 35% 수율), LC-MS: m/z 367 $[M+H]^+$ 둘 모두를 백색 고체로 수득하였다.

[2069] 단계 10: 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[2070] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(33 mg, 90.1 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(28 mg, 88% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 353 $[M+H]^+$.

[2071] 단계 11: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2072] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(26 mg, 74 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(10.4 mg, 26% 수율); 백색 고체로 *시스*-이성질체(5.6 mg, 14% 수율).

[2073] *시스* 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). LC-MS: m/z 530 $[M+H]^+$.

[2074] 단계 12: **실시예 175** 및 **실시예 176**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2075] 9 mg의 (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(9 mg, 17 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IF, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 9.704; RT2(분): 12.258; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 0.6 mL; 실행 수: 3). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 175**(2.8 mg, 31% 수율)를 회백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 176**(3.9 mg, 43% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

[2076] **실시예 175**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 58.0, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 530 $[M+H]^+$.

[2077] **실시예 176**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 58.0, 1H), 8.18 (s, 2H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.07 (s, 3H). LC-MS: m/z 530 $[M+H]^+$.

[2078] 단계 13: 8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[2079] **방법 A7 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(30 mg, 82 μmol)를 사용하여, 미정제 표제 화합물을 황색 오일(20 mg, 69% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 353$[M+H]^+$.

[2080] 단계 14: (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2081] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디

하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(15 mg, 43 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(7 mg, 31% 수율); 백색 고체로 *시스*-이성질체(3 mg, 13% 수율).

[2082] *시스* 이성질체: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.07 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 2H), 1.97 (s, 3H). LC-MS: m/z 530 $[M+H]^+$.

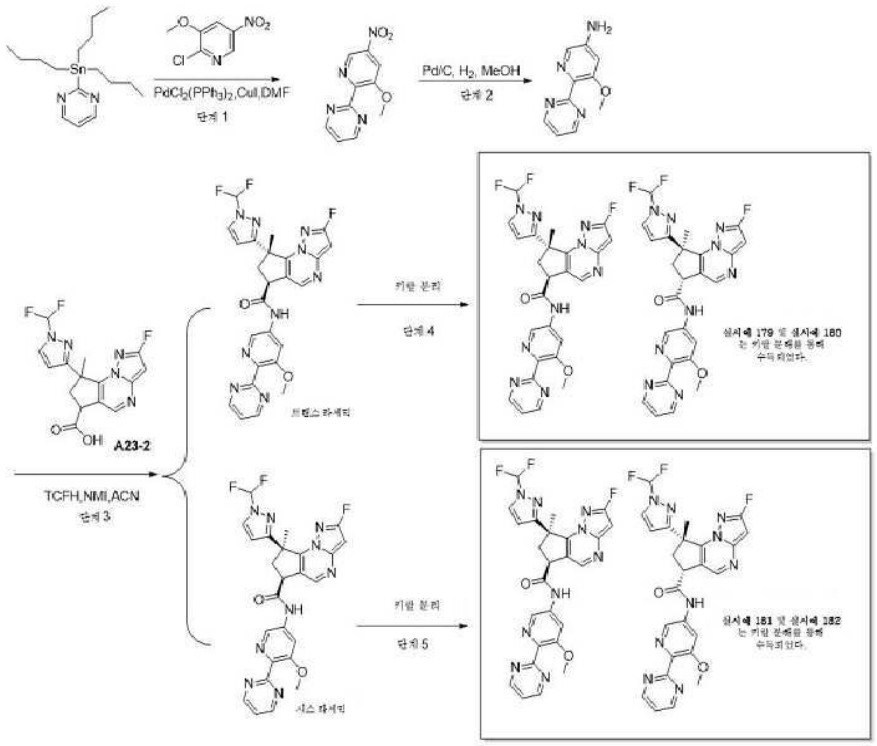
[2083] 단계 15: **실시예 177** 및 **실시예 178**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2084] (*트랜스*)-N-(5-클로로-6-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피리딘-3-일)-8-(2-(디플루오로메틸)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드(7 mg, 13 μmol)를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 6.412; RT2(분): 10.459; 주사 부피: 2 mL; 실행 수: 1). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 177**(2.2 mg, 31% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 178**(2.8 mg, 37% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2085] **실시예 177**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.07 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 530$[M+H]^+$.

[2086] **실시예 178**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.17 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.07 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 530$[M+H]^+$.

[2087] **방법 A50**



[2088]

[2089] **실시예 179, 180: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2090] **실시예 181, 182: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2091] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2092] 단계 1: 2-(3-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)피리미딘

[2093] **방법 A35 단계 1**과 유사하게 그러나 2-클로로-3-메톡시-5-니트로-피리딘(1 g, 5.3 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(520 mg, 42% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 233 $[M+H]^+$.

[2094] 단계 2: 5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민

[2095] **방법 A15 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(3-메톡시-5-니트로피리딘-2-일)피리미딘(150 mg, 581 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(83 mg, 71% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 203 $[M+H]^+$.

[2096] 단계 3: (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2097] **방법 A1 단계 8**과 유사하나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(55 mg, 157 μmol) 및 5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(38 mg, 188 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 회백색 고체 *트랜스* 이성질체(23 mg, 26% 수율), LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$; 회백색 고체로 *시스*-이성질체(15 mg, 17% 수율), LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$.

[2098] 단계 4: **실시예 179** 및 **실시예 180**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2099] 23 mg의 (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 70% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 5.344; RT2(분): 10.928; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 1). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 179**(6.1 mg, 26% 수율)를 회백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 180**(4.8 mg, 21% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

[2100] **실시예 179**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ: 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.73 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$.

[2101] **실시예 180**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ: 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.65 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.38-3.47 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$.

[2102] 단계 5: **실시예 181** 및 **실시예 182**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

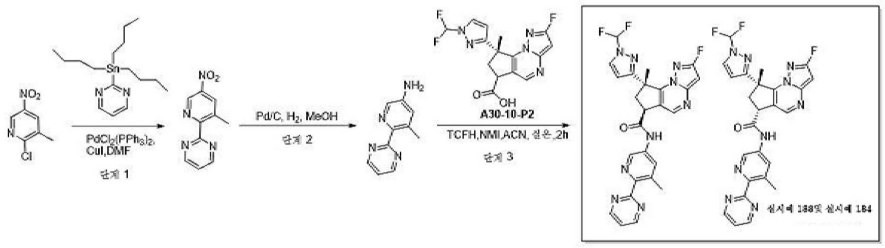
[2103] 15 mg의 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-N-(5-메톡시-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex--HPLC, 이동상 B: IPA: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20ML/분 mL/분; 구배: 등용매 80% 이동상 B; 파장: 254/220nm nm; RT1(분): 7.973; RT2(분): 11.305; 샘플

용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 181**(3.5 mg, 24% 수율)을 연분홍색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 182**(2.6 mg, 18% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

[2104] **실시예 181**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ: 9.47 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52-4.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$.

[2105] **실시예 182**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ: 9.86 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: m/z 536 $[M+H]^+$.

[2106] **방법 A51**

[2107] 

[2108] **실시예 183, 실시예 184: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(5-메틸-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(5-메틸-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2109] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2110] 단계 1: 2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)피리미딘

[2111] **방법 A30 단계 12**와 유사하게 그러나2-(트리부틸스탄닐)피리미딘(2.6 g, 6.9 mmol) 및 2-클로로-3-메틸-5-니트로피리딘(1 g, 5.8 mmol)을 사용하여 그리고 120℃에서 1시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 백색 고체(600 mg, 45% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 217 $[M+H]^+$.

[2112] 단계 2: 5-메틸-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민

[2113] **방법 A15 단계 2**와 유사하게 그러나 2-(3-메틸-5-니트로피리딘-2-일)피리미딘(500 mg, 2.3 mmol)을 사용하여 그리고 추가 정제 없이, 미정제 표제 화합물을 갈색 고체(435 mg)로 수득하였다. LC-MS: m/z 187 $[M+H]^+$.

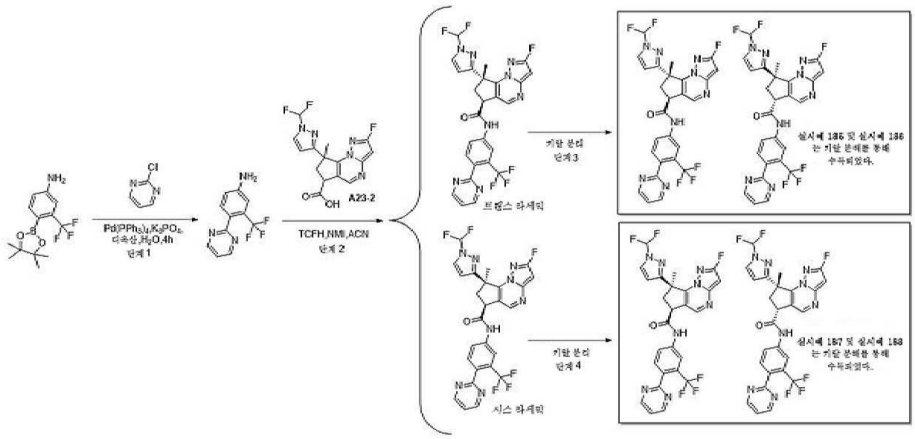
[2114] 단계 3: **실시예 183** 및 **실시예 184**

[2115] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**, 50 mg, 142 μmol)을 사용하여 5-메틸-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(32 mg, 169.7 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 연분홍색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 183**(16.5 mg, 41% 수율) 및 연분홍색 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 184**(10.2 mg, 24% 수율).

[2116] **실시예 183**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ:9.00 (br, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). LC-MS: m/z 520 $[M+H]^+$.

[2117] **실시예 184**: ^{1}HNMR (400 MHz, CDCL3) δ: 9.38 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: m/z 520 $[M+H]^+$.

[2118] **방법 A52**

[2119] 

[2120] **실시예 185, 186: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2121] **실시예 187, 188: (6*S*,8*R*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2122] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2123] 단계 1: 4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린

[2124] 1.4-디옥산(10 mL) 및 물 (2 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린(220 mg, 766 μmol)의 교반된 혼합물에 2-클로로피리미딘(105 mg, 919 μmol), $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 77 μmol) 및 트리칼륨 포스페이트(487 mg, 2.3 mmol)를 25℃에서 질소 대기하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 냉각하고 물(50 mL)로 켄칭하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(150 mg, 75% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 240$[M+H]^+$.

[2125] 단계 2: (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2126] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**, 50 mg, 142 μmol) 및 4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)아닐린(37 mg, 156 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체(25 mg, 29% 수율), LC-MS (ES, m/z): 573$[M+H]^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(15 mg, 17% 수율), LC-MS (ES, m/z): 573$[M+H]^+$.

[2127] 단계 3: **실시예 185** 및 **실시예 186**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2128] 25 mg의 (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1-HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 50% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 3.573; RT2(분): 6.164; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.1 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 185**(8.5 mg, 32% 수율)를 회백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 186**(12.1 mg, 46% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2129] **실시예 185**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 573 $[M+H]^+$.

[2130] **실시예 186**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.03 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 573 $[M+H]^+$.

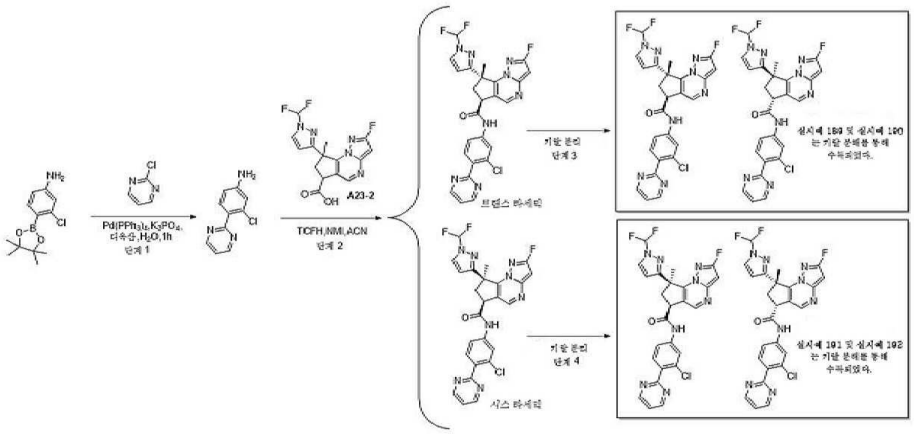
[2131] 단계 4: **실시예 187** 및 **실시예 188**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2132] 15 mg의 (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-N-(4-(피리미딘-2-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 30% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 7.104; RT2(분): 9.999; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 1.4 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 187**(4.4 mg, 29% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 188**(4.0 mg, 25% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2133] **실시예 187**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 573 $[M+H]^+$.

[2134] **실시예 188**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 573 $[M+H]^+$.

[2135] **방법 A53**



[2136]

[2137] **실시예 189, 190: (6*S*,8*S*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*R*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2138] **실시예 191, 192: (6*S*,8*R*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2139] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2140] 단계 1: 3-클로로-4-(피리미딘-2-일)아닐린

[2141] **방법 A52 단계 1**과 유사하게 그러나 3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(520 mg, 2.1 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체(290 mg, 64% 수율)로 수득하였다. LC-MS (ES, m/z): 206[M+H]$^+$.

[2142] 단계 2: (*트랜스*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드 및 (*시스*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드

[2143] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A23-2**, 50 mg, 142 μmol) 및 3-클로로-4-(피리미딘-2-일)아닐린(32 mg, 156 μmol)을 사용하여, 표제 화합물의 라세미 혼합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스*-이성질체(35 mg, 43% 수율), LC-MS (ES, m/z): 539 [M+H]$^+$; 백색 고체로 *시스*-이성질체(20 mg, 24% 수율), LC-MS (ES, m/z): 539 [M+H]$^+$.

[2144] 단계 3: **실시예 189** 및 **실시예 190**을 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2145] 30 mg의 (*트랜스*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디플루오로메틸-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1-HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 60% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 3.846; RT2(분): 6.992; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 3.0 mL; 실행 수: 2). 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 189**(10.5 mg, 33% 수율)를 백색 고체로 수득하였다. 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 190**(15.2 mg, 48% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

[2146] **실시예 189**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.21

(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 539 $[M+H]^+$.

[2147] **실시예 190**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 539 $[M+H]^+$.

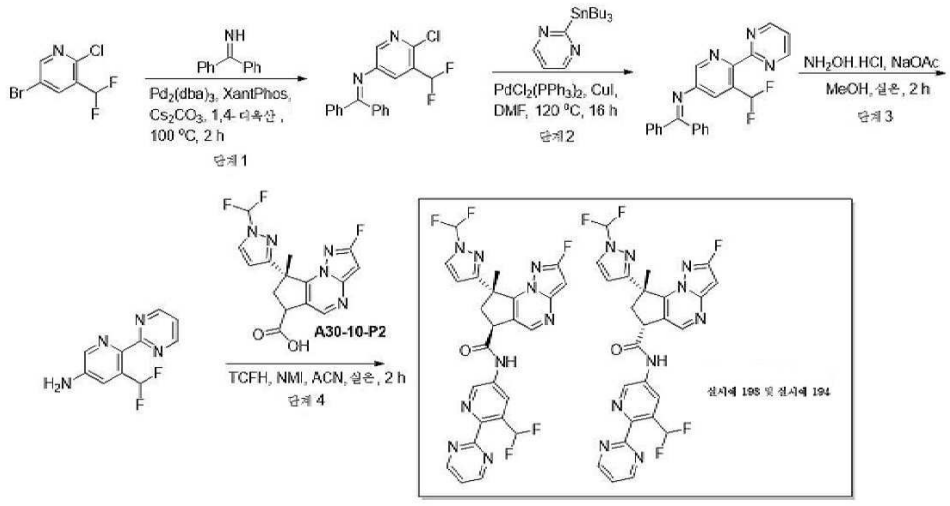
[2148] 단계 4: **실시예 191** 및 **실시예 192**를 수득하기 위한 거울상이성질체의 분리

[2149] 20 mg의 (*시스*)-N-(3-클로로-4-(피리미딘-2-일)페닐)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디플루오로메틸-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드를 키랄 HPLC 정제에 적용하였다(컬럼: CHIRALPAK IG, 2x25 cm, 5 μm; 이동상 A: Hex(0.1% FA)--HPLC, 이동상 B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; 유속: 20 mL/분; 구배: 등용매 40% 이동상 B; 파장: 254/220 nm; RT1(분): 6.883; RT2(분): 9.731; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주사 부피: 2.0 mL; 실행 수: 2). 제1 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 191**(5.2 mg, 26% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 제2 용리 이성질체를 농축하고 동결건조하여 **실시예 192**(5.0 mg, 24% 수율)을 백색 고체로 수득하였다.

[2150] **실시예 191**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.51 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.91 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 539 $[M+H]^+$.

[2151] **실시예 192**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 59.2 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.51 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.79-2.84 (m, 2H), 1.91 (s, 3H). LC-MS (ES, m/z): 539 $[M+H]^+$.

[2152] **방법 A54**



[2153]

[2154] **실시예 193, 194: (6*S*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-N-(5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (6*R*,8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-N-(5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2155] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2156] 단계 1: N-(6-클로로-5-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,1-디페닐메탄이민

[2157] 1,4-디옥산(10 mL) 중 5-브로모-2-클로로hloro-3-(디플루오로메틸)피리딘(1 g, 4.1 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민(822 mg, 4.5 mmol), 탄산 세슘(2.7 g, 8.3 mmol), Xantphos(477 mg, 825 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(755 mg, 825 μmol)을 첨가하였다. 반응을 100℃에서 2시간 동안 질소하에서 교반하였다. 반응을 25℃에서 냉각하였고 물(10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 PE: EA(9:1)를 사용하여 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(420 mg, 28% 수율)을 황색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 343 $[M+H]^+$.

[2158] 단계 2: N-(5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-1,1-디페닐메탄이민

[2159] **방법 A32 단계 2**와 유사하게 그러나 N-(6-클로로-5-(디플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,1-디페닐메탄이민(400 mg, 1.2 mmol) 및 2-(트리부틸스탄닐)피리미딘(2.2 g, 5.8 mmol)을 사용하여 그리고 120℃에서 16시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 오일(130 mg, 28% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 387 $[M+H]^+$.

[2160] 단계 3: 5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민

[2161] MeOH(10 mL) 중 N-(5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-일)-1,1-디페닐메탄이민(120 mg, 311 μmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(108 mg, 1.6 mmol) 및 나트륨 아세테이트(127 mg, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 반응을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 36% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. LC-MS: m/z 223 $[M+H]^+$.

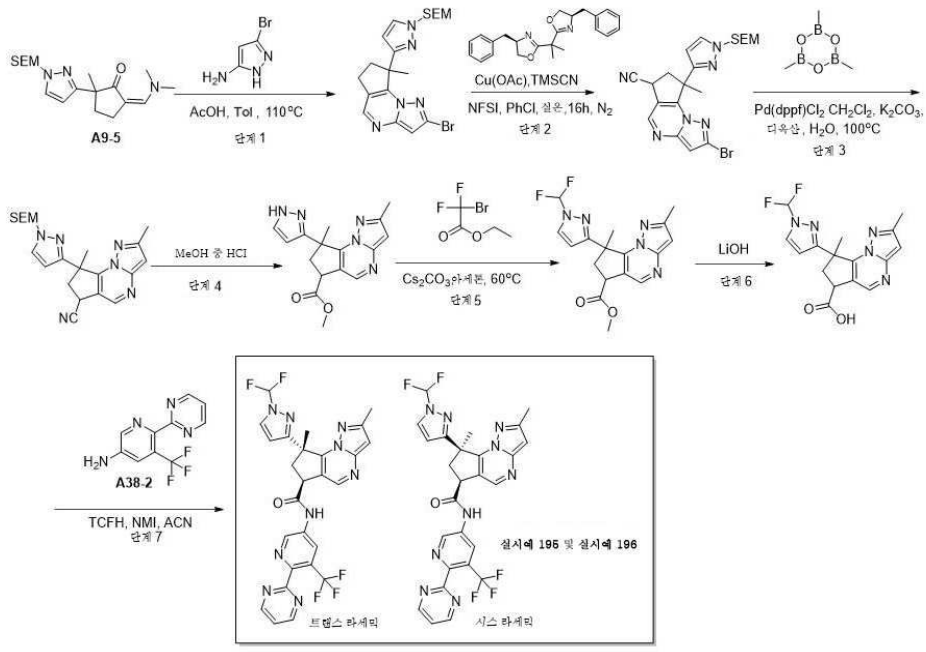
[2162] 단계 4: **실시예 193** 및 **실시예 194**

[2163] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 (8*S*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-플루오로-8-메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(**A30-10-P2**, 71 mg, 202.5 μmol) 및 5-(디플루오로메틸)-6-(피리미딘-2-일)피리딘-3-아민(45 mg, 202 μmol)을 사용하여, 부분입체이성질체 표제 화합물을 수득하였다: 백색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 193**(6.1 mg, 5% 수율) 백색 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 194**(13.2 mg, 11% 수율).

[2164] **실시예 193**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.03 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44-7.88 (m, 3H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H). LC-MS: m/z 556 $[M+H]^+$.

[2165] **실시예 194**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.87 (m, 3H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: m/z 556 $[M+H]^+$.

[2166] **방법 A55**



[2167]

[2168] **실시예 195, 196: (*트랜스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,8-디메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드; (*시스*)-8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,8-디메틸-N-(6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복사미드**

[2169] 각각의 예의 상대적 및 절대적 입체화학은 결정되지 않았다.

[2170] 단계 1: 2-브로모-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘

[2171] **방법 A6 단계 6**과 유사하게 그러나 5-((디메틸아미노)메틸렌)-2-메틸-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)사이클로펜탄-1-온(5.5 g, 15.7 mmol) 및 3-브로모-1H-피라졸-5-아민(2.6 g, 15.7 mmol)을 사용하여 그리고 110℃에서 16시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 갈색 오일(4.2 g, 45% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 448[M+H]$^+$.

[2172] 단계 2: 2-브로모-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[2173] **방법 A1 단계 6**과 유사하게 그러나 클로로벤젠(400 mL) 중 2-브로모-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘(4.2 g, 9.4 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 연황색 오일(2.6 g, 35% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 473[M+H]$^+$.

[2174] 단계 3: 2,8-디메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴

[2175] 디옥산(80 mL) 및 물(20 mL) 중 2-브로모-8-메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(2.5 g, 5.3 mmol)의 교반된 용액에 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(994 mg, 7.9 mmol), Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (431 mg, 528 μmol) 및 탄산 칼륨(2.2 g, 15.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(100 mL)로 희석하고 이를 에틸 아세테이트(3x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 황산 나트륨상에서 건조하였고 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(1.1 g, 37% 수율)을 갈색 오일로 수득하였다. LC-MS: m/z 409[M+H]$^+$.

[2176] 단계 4: 메틸 2,8-디메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카

르복실레이트

[2177] **방법 A48 단계 3**과 유사하게 그러나 2,8-디메틸-8-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르보니트릴(1.1 g, 2.6 mmol) 및 역상 컬럼 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(250 mg, 26% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 312[M+H]$^+$.

[2178] 단계 5: 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,8-디메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트

[2179] **방법 A23 단계 1**과 유사하게 그러나 메틸 2,8-디메틸-8-(1H-피라졸-3-일)-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(230 mg, 739 μmol)를 사용하여 그리고 60℃에서 2시간 동안 교반하여, 표제 화합물을 황색 오일(80 mg, 24% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 362[M+H]$^+$.

[2180] 단계 6: 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,8-디메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산

[2181] **방법 A22 단계 2**와 유사하게 그러나 메틸 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2.8-디메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실레이트(80 mg, 221 μmol)를 사용하여, 표제 화합물을 황색 오일(40 mg, 41% 수율)로 수득하였다. LC-MS: m/z 348[M+H]$^+$.

[2182] 단계 7: **실시예 195** 및 **실시예 196**

[2183] **방법 A1 단계 8**과 유사하게 그러나 8-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2,8-디메틸-7,8-디하이드로-6H-사이클로펜타[e]피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카르복실산(40 mg, 115 μmol) 및 6-(피리미딘-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(**A38-2**, 33 mg, 138 μmol)을 사용하여, 표제 화합물을 라세미 혼합물로 수득하였다: 회백색 고체로 *트랜스* 이성질체 **실시예 195**(3.2 mg, 21% 수율) 및 회백색 고체로 *시스*-이성질체 **실시예 196**(1.6 mg, 10.4% 수율).

[2184] **실시예 195**: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.20 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.84-8.92 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 570 [M+H]$^+$.

[2185] **실시예 196**: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.40 (s, 1H), 8.88-8.96 (m, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 60.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 570 [M+H]$^+$.

[2186] 생물학적 검정

[2187] *MALT1 프로테아제 검정*

[2188] MALT1 프로테아제 활성은 테트라펩티드를 기질로 사용하고 바쿨로바이러스에 감염된 곤충 세포로부터서 정제된 전장 MALT1 단백질 His-MALT1(1-824)을 사용하여 시험관내 검정에서 평가되었다. 테트라펩티드 기질은 Ac-LRSR-AMC(SM Biochemicals)이며 K_m은 25 μM로 측정된다.

[2189] 최종 검정 완충액은 1nM의 MALT1 전장 단백질, 25 μM Ac-LRSR-AMC 기질, 50mM 트리스 pH 7.5, 600mM 시트르산나트륨, 1mM DTT, 1mM EDTA 및 0.05% BSA를 블랙 마이트로타이터 스퀘어 웰 플레이트(Optiplate 384-F, Perkin Elmer)를 사용하는 384-웰 플레이트 형식으로 포함한다.

[2190] 시험 화합물을 10 mM의 100% DMSO 스톡에 용해시켰으며, 최종 DMSO 농도는 0.1%였다. 시험 화합물을 MALT1 단백질과 함께 2시간 동안 실온에서 사전 배양하였다. 사전 배양 후 기질을 첨가하고 실온에서 8시간 배양한 후 여기 355 nm 및 방출 460 nm에서 Envision을 사용하여 형광 신호를 측정하였다. 검정 신호의 증가는 이러한 기간 동안 선형이었고 효소 함량의 증가에 비례하였다.

[2191] 형광 단위는 하기 화학식을 갖는 고 대조군(HC, MALT1 단백질, 기질 및 DMSO를 함유하는 웰로부터의 형광 신호

의 중앙값) 및 저 대조군(LC, 기질만을 갖는 웰로부터의 형광 신호의 중앙값)을 사용하여 나머지 활성의 백분율로 변환하였다:

[2192] $$\%\text{남은 활성} = 100\% \times \frac{\text{신호}_{\text{샘플}} - \text{신호}_{\text{LC}}}{\text{신호}_{\text{HC}} - \text{신호}_{\text{LC}}}$$

[2193] IC_{50} 및 Hill 계수는 비선형 회귀 분석과 함께 Graph Pad Prism(Graph Pad 소프트웨어, Inc, USA)을 사용하여 수득하였다. 본원에 기재된 특정 화합물의 MALT1 억제 IC_{50} 값은 하기 표 A 및 B에서 제공된다.

[2194] *인간 IL10 분비 검정*

[2195] IL10은 NF-kB 시그널링의 활성화를 통해 조절되는 사이토카인 중 하나이다. 예를 들어, ABC-DLBCL 세포주에서, 활성화된 NF-kB 시그널링이 IL10 분비를 증가시킨다. NF-kB 시그널링의 억제는 IL10 분비 감소로 이어지는 것으로 나타났다.

[2196] OCI-LY10 세포를 96웰 V형 바닥 세포 배양 플레이트(corning, 3894)에서 웰당 160 μL당 $4.8x10^5$개의 세포로 20% 소 태아 혈청이 보충된 IMEM에 시딩하고 4mM에서 시작하여 120nL의 3배 연속 화합물 희석액으로 처리하였다. 최종 운반체 농도는 모든 웰에서 0.075% DMSO였다. 24시간 배양 후, 인간 IL-10 사전 코팅된 플레이트(Meso Scale Discovery)를 PBST로 3회 세척하고 50 μL 배양 배지를 MSD 플레이트에 흡입하고 4℃에서 밤새 배양하였다. 이후 상청액을 버리고 웰을 PBST로 3회 세척하였다. SULFO-TAG 항-인간 IL-10 항체(50X)를 Meso Scale Protocol에 따라 50배 희석한 후, 25μL의 SULFO-TAG 항-인간 IL-10 항체(1X)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 배양한 후, 상청액을 폐기하고 웰을 PBST로 3회 세척하였다. 2X 판독 완충액이 첨가되었으며 MSD Sector S600에서 신호를 판독하였다. IL10 분비에 대한 특정 화합물의 효과는 DMSO의 효과와 관련하여 표시된다. 100%로 설정한다. IC_{50} 값(nM)은 4-파라미터 곡선 맞춤을 사용하여 결정되었다.

[2197] 위에서 기재된 검정을 사용한 특정 화합물의 생물학적 활성은 표 A 및 B에 나타나 있다. MALT1 IC_{50} 및 IL10 분비 세포 검정 IC_{50} 범위는 다음과 같다: A는 $IC_{50} < 10$ nM을 나타내며; B는 10 nM $\leq IC_{50} < 100$ nM를 나타내며; C는 100 nM $\leq IC_{50} < 1000$ nM를 나타내며; D는 $IC_{50} \geq 1000$ nM을 나타낸다. NA는 특정 화합물에 대해 해당 검정으로 결정되지 않은 값을 나타낸다.

[2198] [표 A]

[2199] 선택된 화학식 (I)의 화합물에 대한 IC_{50} 값

실시예 번호	MALT1 IC_{50}[nM]	IL-10 분비 IC_{50}[nM]
1	A	C
2	D	NA
3	C	NA
4	D	NA
5	A	B
6	C	NA
7	C	NA
8	A	B
9	D	NA
10	C	NA
11	C	NA
12	A	C
13	D	NA
14	C	NA
15	C	NA
16	C	NA
17	D	NA
18	D	NA
19	D	NA
20	A	B
21	D	NA
22	B	NA
23	C	NA
24	A	B
25	D	NA
26	B	NA
27	D	NA
28	A	B
29	D	NA
30	B	NA
31	D	NA
32	A	C
33	D	NA
34	C	NA
35	C	NA
36	A	NA
37	D	NA
38	B	NA
39	B	NA
40	A	B
41	D	NA
42	C	NA
43	C	NA
44	B	NA
45	D	NA
46	C	NA

[2200]

[2201]

47	D	NA
48	A	NA
49	D	NA
50	B	NA
51	C	NA
52	B	NA
53	D	NA
54	C	NA
55	C	NA
56	B	NA
57	D	NA
58	D	NA
59	D	NA
60	B	NA
61	D	NA
62	D	NA
63	D	NA
64	B	NA
65	D	NA
66	C	NA
67	D	NA
68	A	C
69	D	NA
70	C	NA
71	D	NA
72	A	NA
73	D	NA
74	B	NA
75	C	NA
76	A	NA
77	D	NA
78	C	NA
79	C	NA
80	A	NA
81	D	NA
82	B	NA
83	C	NA
84	A	NA
85	D	NA
86	B	NA
87	C	NA
88	A	B
89	D	NA
90	B	NA
91	C	NA
92	A	C
93	D	NA
94	B	NA

95	C	NA
96	B	NA
97	D	NA
98	A	NA
99	D	NA
100	B	NA
101	C	NA
102	B	NA
103	D	NA
104	C	NA
105	C	NA
106	A	B
107	D	NA
108	C	NA
109	C	NA
110	A	B
111	D	NA
112	C	NA
113	C	NA
114	B	NA
115	C	NA
116	A	C
117	C	NA
118	B	NA
119	D	NA
120	A	B
121	D	NA
122	C	NA
123	C	NA
124	A	B
125	D	NA
126	B	NA
127	B	NA
128	B	NA
129	D	NA
130	C	NA
131	D	NA
132	B	NA
133	C	NA
134	B	NA
135	C	NA
136	A	B
137	D	NA
138	C	NA
139	C	NA
140	A	B
141	D	NA
142	D	NA

[2202]

143	D	NA
144	A	C
145	D	NA
146	C	NA
147	C	NA
148	B	C
149	D	NA
150	C	NA
151	C	NA
152	A	NA
153	D	NA
154	C	NA
155	D	NA
156	B	NA
157	D	NA
158	B	NA
159	D	NA
160	C	NA
161	D	NA
162	B	NA
163	D	NA
164	A	NA
165	D	NA
166	C	NA
167	C	NA
168	B	NA
169	D	NA
170	C	NA
171	A	NA
172	D	NA
173	B	NA
174	C	NA
175	B	NA
176	D	NA
177	A	NA
178	C	NA
179	D	NA
180	C	NA
181	D	NA
182	D	NA
183	B	NA
184	D	NA
185	A	NA
186	D	NA
187	B	NA
188	C	NA
189	B	NA
190	D	NA

[2203]

191	D	NA
192	C	NA
193	B	NA
194	D	NA
195	B	NA
196	C	NA

[2204]

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.