



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월04일

(11) 등록번호 10-2186969

(24) 등록일자 2020년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/14* (2006.01) *A61K 31/499* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 487/14* (2013.01)  
*A61K 31/499* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035200(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년10월25일  
 심사청구일자 2019년12월09일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월28일
- (65) 공개번호 10-2019-0135556
- (43) 공개일자 2019년12월06일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7035510  
 원출원일자(국제) 2011년10월25일  
 심사청구일자 2018년12월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/057749
- (87) 국제공개번호 WO 2012/061156  
 국제공개일자 2012년05월10일
- (30) 우선권주장  
 61/406,498 2010년10월25일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 WO2010020675 A1  
 KR1020060015294 A  
 KR1020100095020 A  
 WO2005052147 A1

(73) 특허권자

쥘원 쉐라퓨틱스, 인크.

미국 27709 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글  
 파크 스위트 200 파크 오피시스 드라이브 700

(72) 발명자

타바레스, 프란시스, 엑스.

미국 27599-7295 노스캐롤라이나주 채플 힐 웨스  
 트 드라이브 450 씨비 #7295 쥘-제로 쉐라퓨틱스,  
 인크. 내

스트럼, 제이 씨.

미국 27599-7295 노스캐롤라이나주 채플 힐 웨스  
 트 드라이브 450 씨비 #7295 쥘-제로 쉐라퓨틱스,  
 인크. 내

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 정의준

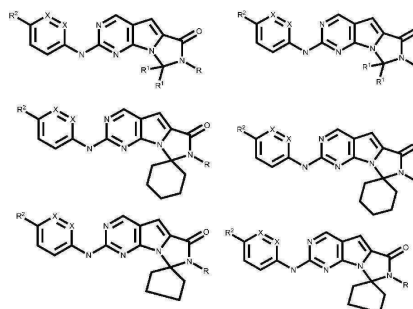
(54) 발명의 명칭 CDK 억제제

### (57) 요약

화학식 I, II 또는 III의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염은 CDK 억제제로서 유용하다.

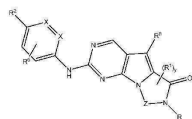
(뒷면에 계속)

### 대표도

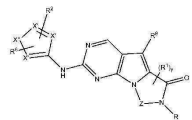


도 4

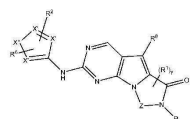
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

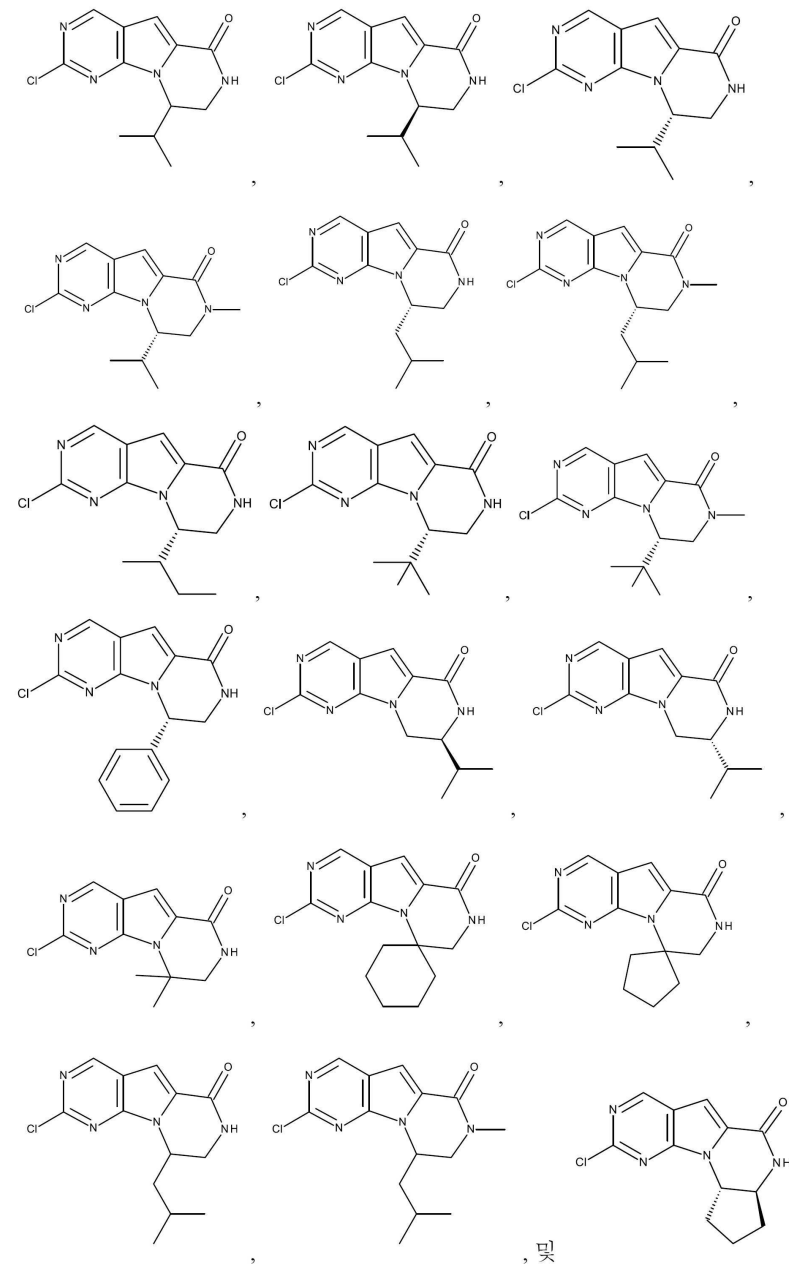
**C07D 498/14** (2013.01)

**C07D 519/00** (2013.01)

# 명세서

## 청구범위

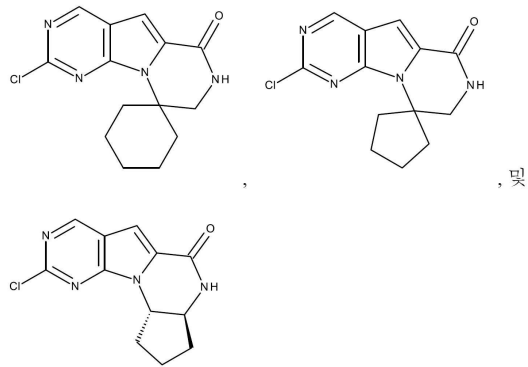
### 청구항 1



로부터 선택되는 화합물.

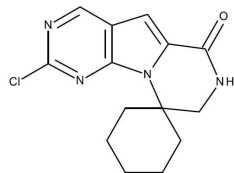
## 청구항 2

제1항에 있어서,



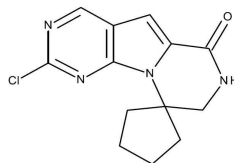
로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 3



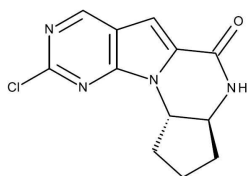
제2항에 있어서, 인 화합물.

## 청구항 4



제2항에 있어서, 인 화합물.

## 청구항 5

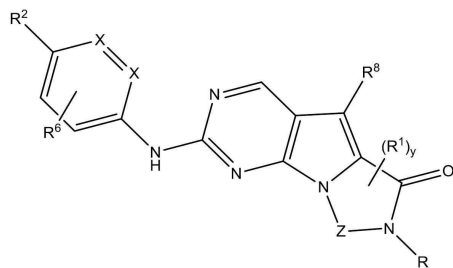


제2항에 있어서, 인 화합물.

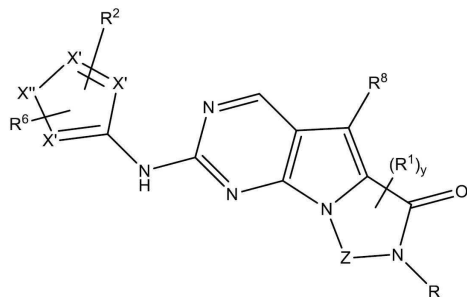
## 청구항 6

2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘을 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민과 반응시키는 것을 포함하는, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘의 제조 방법이며, 여기서 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘은 하기로부터 선택되는 것인 방법.

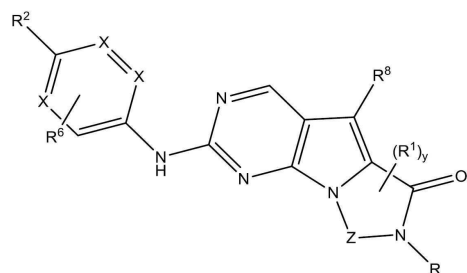
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

Z는  $-(CH_2)_x-$  (여기서 x는 1, 2, 3 또는 4임) 또는  $-O-(CH_2)_z-$  (여기서, z는 2, 3 또는 4임)이고;

각 X는 독립적으로 CH 또는 N이고;

각 X'는 독립적으로 CH 또는 N이고;

X''는  $CH_2$ , S 또는 NH이고;

R 및  $R^8$  각각은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$  알킬 또는  $C_1-C_{12}$  할로알킬이고;

각  $R^1$ 은 독립적으로 페닐,  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬 또는  $C_1-C_{12}$  할로알킬이고, 여기서 상기  $C_1-C_{12}$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬 및  $C_1-C_{12}$  할로알킬 기 각각은 사슬 중 탄소 대신에 O 또는 N 헤테로원자를 임의로 포함하고, 인접 고리 원자 또는 동일 고리 원자 상의 2개의  $R^1$ 은 이들이 부착되어 있는 고리 원자(들)와 함께 임의로 3 내지 8-원 사이클을 형성하고;

y는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

$R^2$ 는  $-(알킬렌)_m-N$ , O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로,  $-(알킬렌)_m-N$ , O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴,  $-(알킬렌)_m-NR^3R^4$ ,  $-(알킬렌)_m-C(O)-NR^3R^4$ ;  $-(알킬렌)_m-C(O)-O-C_1-C_{12}$  알킬;  $-(알킬렌)_m-O-R^5$ ,  $-(알킬렌)_m-S(O)_n-R^5$  또는  $-(알킬렌)_m-S(O)_n-NR^3R^4$ 이고, 이들 중 임의의 것

이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고, 여기서  $m$ 은 0 또는 1이고  $n$ 은 0, 1 또는 2이고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 각 경우에 독립적으로,

(i) 수소 또는

(ii)  $C_1$ - $C_{12}$  알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로, 페닐, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬알킬, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로알킬, 벤질, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있음)이거나;  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환되는, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고;

$R^5$ 는 각 경우에,

(i) 수소 또는

(ii)  $C_1$ - $C_{12}$  알킬,  $C_2$ - $C_{12}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{12}$  알키닐,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로, 페닐, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬알킬, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로알킬, 벤질, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있음)이고;

$R^x$ 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소,  $C_1$ - $C_{12}$  알킬,  $C_1$ - $C_{12}$  할로알킬,  $C_2$ - $C_{12}$  알케닐,  $C_2$ - $C_{12}$  알키닐,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알케닐, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로, 페닐, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴, 벤질, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴알킬,  $C_3$ - $C_{10}$  시클로알킬알킬, 또는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 6 내지 8-원 헤테로시클로알킬이고;

$n$ 은 0, 1 또는 2이고;

$m$ 은 0 또는 1이고;

$R^6$ 은 H 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이다.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 반응이 유기 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 반응 온도가 약 100°C 이상인 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 반응 온도가 유기 용매 환류 온도 이상인 방법.

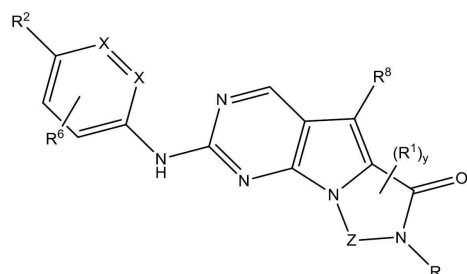
#### 청구항 10

제8항에 있어서, 유기 용매가 90℃ 초과와 비등점을 갖는 것인 방법.

### 청구항 11

제6항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이 하기 화학식 I로부터 선택되는 것인 방법.

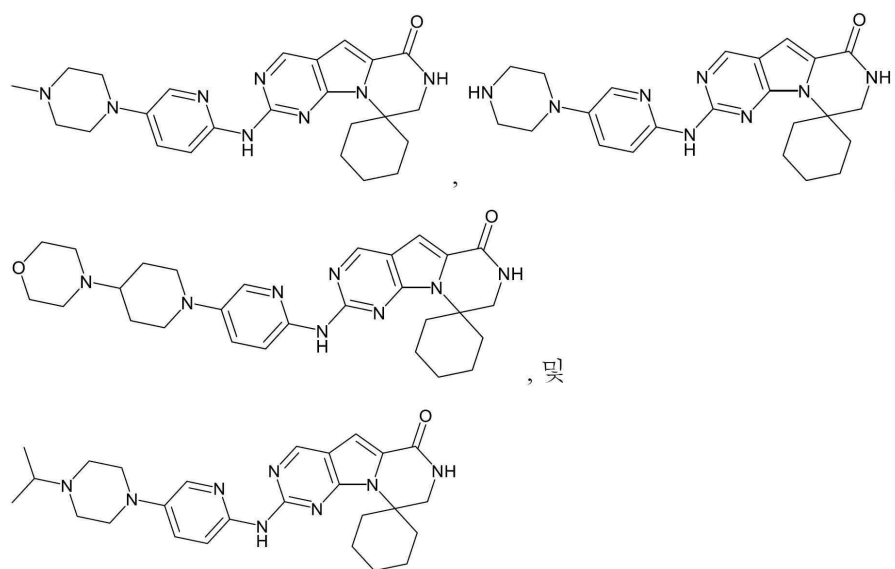
<화학식 I>



상기 식에서, 변수는 제6항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 12

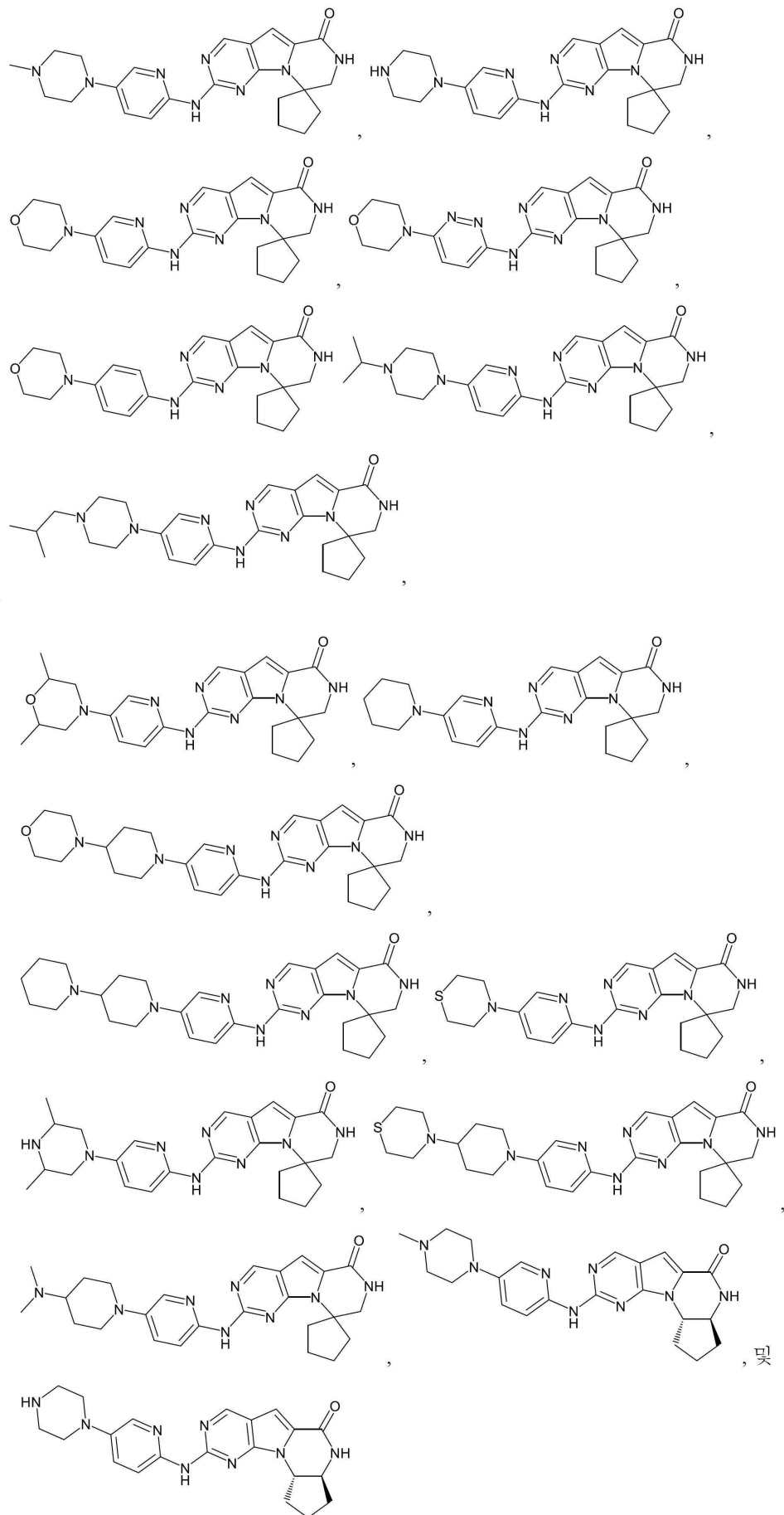
제6항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이



로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 13

제6항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이



로부터 선택되는 것인 방법.



#### 청구항 14

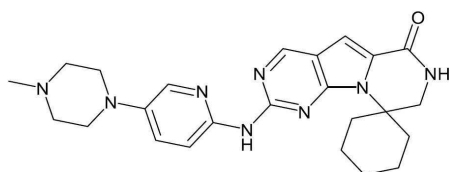
제6항에 있어서, 2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이 제1항의 화합물인 방법.

#### 청구항 15

제6항에 있어서, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민이 5-(피페라진-1-일)피리딘-2-아민, 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민, 5-모르폴리노피리딘-2-아민, 6-모르폴리노피리다진-3-아민, 4-모르폴리노아닐린, 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민, 5-(4-이소부틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민, 5-(2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-2-아민, 5-(피페리딘-1-일)피리딘-2-아민, 5-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리딘-2-아민, 5-([1,4'-바이피페리딘]-1'-일)피리딘-2-아민, 5-티오모르폴리노피리딘-2-아민, 5-(3,5-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민, 5-(4-티오모르폴리노피페리딘-1-일)피리딘-2-아민 또는 5-(4-피리딘-2-아민)인 방법.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락

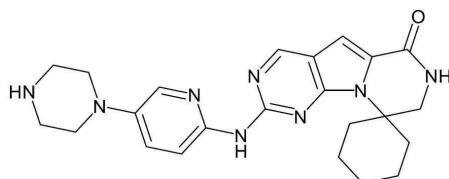


탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이

이고, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민이 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민인 방법.

#### 청구항 17

제12항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락

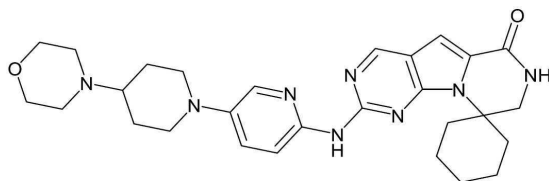


탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이

이고, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민이 5-(피페라진-1-일)피리딘-2-아민인 방법.

#### 청구항 18

제12항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락

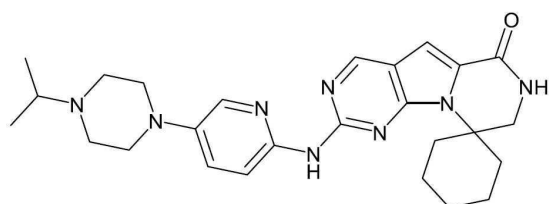


탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이

이고, N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민이 5-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리딘-2-아민인 방법.

#### 청구항 19

제12항에 있어서, 2'-(N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민)-락



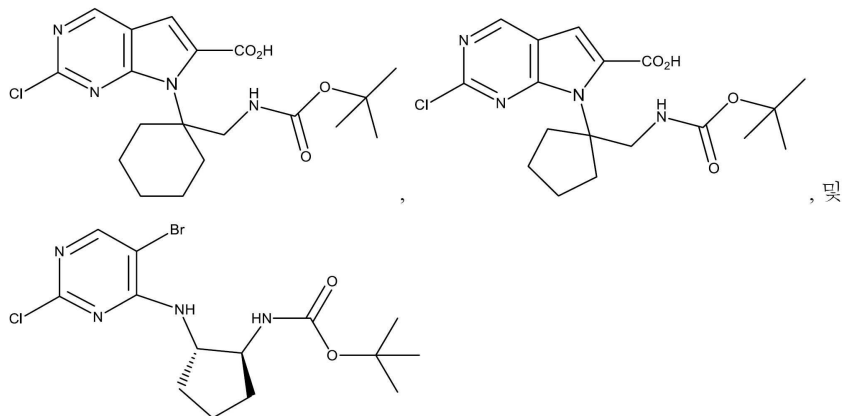
탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이

이고, N, O 및 S로부터 선택된 헤테

테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴 또는 페닐 아민이 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민인 방법.

#### 청구항 20

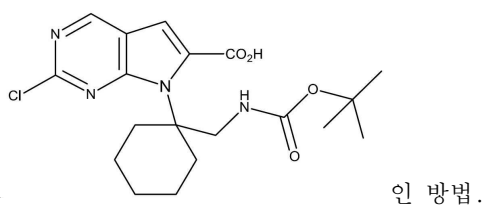
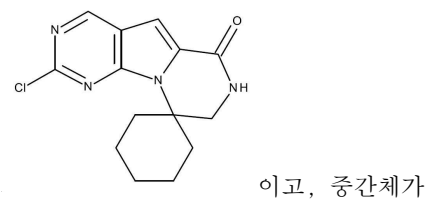
제6항에 있어서, 2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이 분자내 고리화에 이은 탈보호화에 의해 중간체로부터 형성되고, 여기서 중간체는



로부터 선택되는 것인 방법.

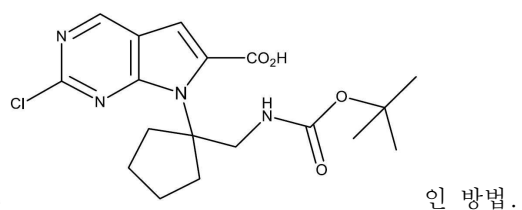
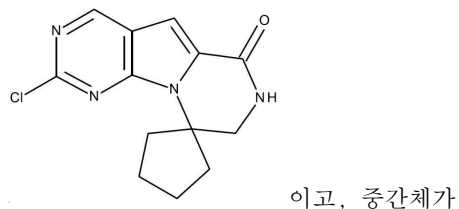
#### 청구항 21

제20항에 있어서, 2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이



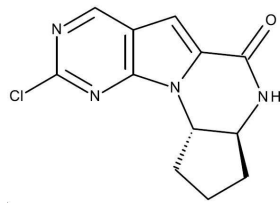
#### 청구항 22

제20항에 있어서, 2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이

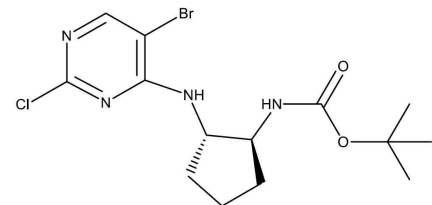


## 청구항 23

제20항에 있어서, 2'-클로로-락탐-피롤로[3,2-d]피리미딘이



이고, 중간체가



인 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 발명자: 프란시스 엑스. 타바레스(Francis X. Tavares)

### 관련 출원의 서술

[0003] 본 출원은 2010년 10월 25일에 출원된 공계류 중인 미국 가출원 제61/406,498과 관련되며 이를 우선권 주장하고 이 가출원은 모든 목적상 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0004] 본 발명은 시클린-의존성 키나제 ("CDK")를 억제하는데 유용한 화합물에 관한 것이다.

### 배경 기술

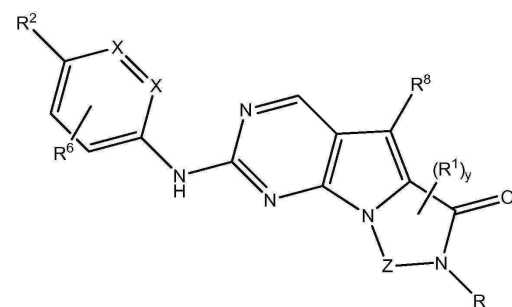
[0005] 암은 계속해서 현대 의학에 도전이 되고 있다. 기초 수준에서, 제어할 수 없는 세포 분할이 있을 때 암이 발생한다. 제어할 수 없는 세포 분할은 세포의 자연 생명 주기의 붕괴의 효과이다. CDK는 세포 생명 주기에 관여하는 키나제의 일종이다. 비정상적으로 높은 CDK 활성은 몇몇 암의 한 특성이다. 자연 발생 CDK-억제 단백질이 존재하며 비정상적으로 높은 CDK 활성은 자연 발생 CDK 억제제의 기능 부전 또는 CDK의 과잉으로 인한 것일 수 있다. CDK 억제제는 본 기술 분야에 공지되어 있지만 추가의 CDK 억제제의 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

#### [0006] 개요

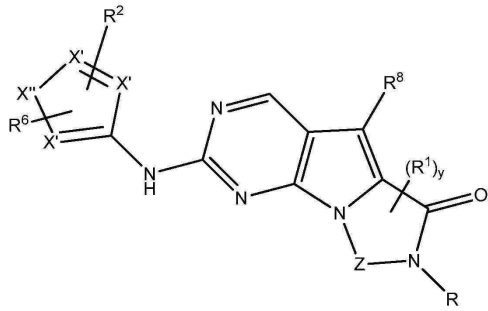
[0007] 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0008] <화학식 I>

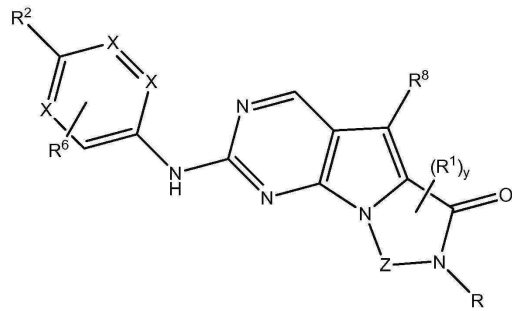


[0009]

[0010] <화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, X, X', X'', Z 및 y는 본원에 정의된 바와 같다.

개시된 화합물은 CDK 억제제로서 유용하고 암과 같은 CDK에 의해 매개된 질환 및 장애의 치료에 유용할 수 있다. 당해 화합물 및 당해 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 또한 개시된다.

### 도면의 간단한 설명

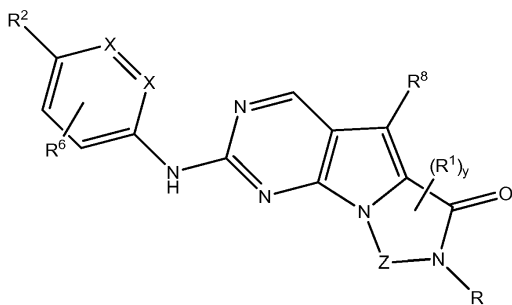
도 1 내지 도 3은 본 발명의 화합물의 R<sup>2</sup>의 실시양태를 나타낸다.

도 4 내지 도 8은 본 발명의 화합물의 코어 구조의 실시양태를 나타낸다.

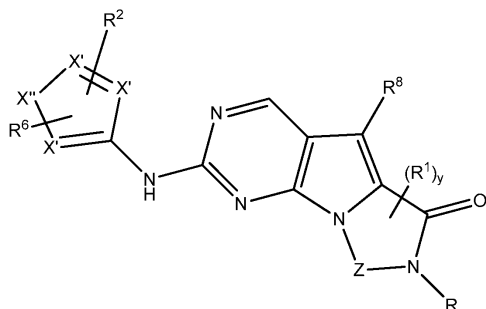
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

한 실시양태에서, 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

<화학식 I>



[0020] <화학식 II>



[0021]

[0022] 상기 식에서,

[0023] Z는  $-(CH_2)_x-$  (여기서 x는 1, 2, 3 또는 4임) 또는  $-O-(CH_2)_z-$  (여기서 z는 2, 3 또는 4임)이고;

[0024] 각 X는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0025] 각 X'는 독립적으로, CH 또는 N이고;

[0026] X''는  $CH_2$ , S 또는 NH이고;

[0027] R 및  $R^8$  각각은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$  알킬 또는 할로알킬이고;

[0028] 각  $R^1$ 은 독립적으로 아릴, 알킬, 시클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬 및 할로알킬 각각은 사슬 중 탄소 대신에 O 또는 N 헤테로원자를 임의로 포함하고, 인접 고리 원자 또는 동일 고리 원자 상의 2개의  $R^1$ 은 이들이 부착되어 있는 고리 원자(들)와 함께 임의로 3 내지 8-원 사이클을 형성하고;

[0029] y는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0030]  $R^2$ 는  $-(알킬렌)_m-$ 헤테로시클로,  $-(알킬렌)_m-$ 헤테로아릴,  $-(알킬렌)_m-NR^3R^4$ ,  $-(알킬렌)_m-C(O)-NR^3R^4$ ;  $-(알킬렌)_m-C(O)-O-$ 알킬;  $-(알킬렌)_m-O-R^5$ ,  $-(알킬렌)_m-S(O)_n-R^5$  또는  $-(알킬렌)_m-S(O)_n-NR^3R^4$ 이고, 이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고, 여기서 m은 0 또는 1이고 n은 0, 1 또는 2이고;

[0031]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각 경우에 독립적으로:

[0032] (i) 수소 또는

[0033] (ii) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있음)이거나;  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환되는 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고;

[0034]  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 각 경우에:

[0035] (i) 수소 또는

[0036] (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개

이상의  $R^x$  기로 치환될 수 있음)이고;

[0037]  $R^x$ 는 각 경우에 독립적으로, 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬,  $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-\text{알킬렌}-OR^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_n-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-CN$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(O)-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(S)-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(O)-OR^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-C(O)-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(S)-OR^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(O)-(알킬렌)_m-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(S)-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(O)-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(S)-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(O)-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(S)-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-C(O)-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-C(S)-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-SO_2-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-SO_2-NR^3R^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(O)-OR^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-C(S)-OR^5$  또는  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$  이고; 여기서:

[0038] 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬 기는 추가로 독립적으로 1개 이상의  $-(\text{알킬렌})_m-CN$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_n-R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(O)-R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(S)-OR^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(O)-R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(S)-R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-C(O)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-SO_2-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-SO_2-R^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-SO_2-NR^{3*}R^{4*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(O)-OR^{5*}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-C(S)-OR^{5*}$  또는  $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})-SO_2-R^{5*}$ 로 치환될 수 있고,

[0039]  $n$ 은 0, 1 또는 2이고,

[0040]  $m$ 은 0 또는 1이고;

[0041]  $R^{3*}$  및  $R^{4*}$ 는 각 경우에 독립적으로:

[0042] (i) 수소 또는

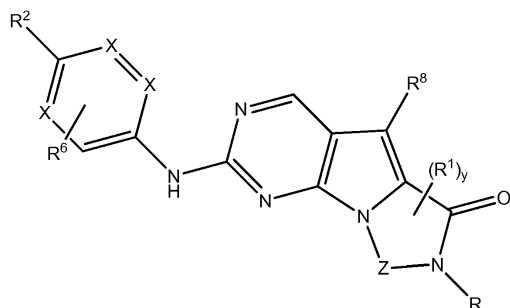
[0043] (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$  기로 치환될 수 있음)이거나;  $R^{3*}$  및  $R^{4*}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 조합되어, 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$  기로 치환되는 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고;

[0044]  $R^6$ 은 H 또는 저급 알킬이다.

[0045] 일부 측면에서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II의 것이고  $R^6$ 은 부재한다.

[0046] 일부 측면에서, 화합물은 화학식 III:

[0047] <화학식 III>



[0048] 되는 염에서 정의된 바와 같다.

[0049] 일부 측면에서,  $R^x$ 는 추가로 치환되지 않는다.

[0050] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  $-(\text{알킬렌})_m\text{-헤테로시클로}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-헤테로아릴}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ ;  $-(\text{알킬렌})_m\text{-O-R}^5$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-S(O)}_n\text{-R}^5$  또는  $-(\text{알킬렌})_m\text{-S(O)}_n\text{-NR}^3\text{R}^4$  (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고 여기서  $m$ 은 0 또는 1이고  $n$ 은 0, 1 또는 2임)이다.

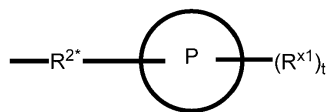
[0051] 일부 측면에서,  $R^8$ 은 수소 또는  $C_1\text{-C}_3$  알킬이다.

[0052] 일부 측면에서,  $R$ 은 수소 또는  $C_1\text{-C}_3$  알킬이다.

[0053] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  $-(\text{알킬렌})_m\text{-헤테로시클로}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-O-알킬}$  또는  $-(\text{알킬렌})_m\text{-OR}^5$  (이들 중 임의의 것이 임의로 독립적으로 원자가에 의해 허용되는 바에 따라 1개 이상의  $R^x$ 기로 치환될 수 있고, 여기서 동일 또는 인접 원자에 결합된 2개의  $R^x$ 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있음)이다.

[0054] 일부 측면에서,  $R^2$ 는 추가 치환 없이  $-(\text{알킬렌})_m\text{-헤테로시클로}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-O-알킬}$  또는  $-(\text{알킬렌})_m\text{-OR}^5$ 이다.

[0055] 일부 측면에서,  $R^2$ 에서의  $m$ 은 1이다. 추가 측면에서,  $R^2$ 에서의 알킬렌은 메틸렌이다.



[0056] 일부 측면에서,  $R^2$ 는 이고, 여기서:

[0057]  $R^{2*}$ 는 결합, 알킬렌,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-O-(알킬렌)}_m\text{-}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-(알킬렌)}_m\text{-}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-S(O)}_2\text{-(알킬렌)}_m\text{-}$  및  $-(\text{알킬렌})_m\text{-NH-(알킬렌)}_m\text{-}$ 이고, 여기서 각  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0058]  $P$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고;

[0059] 각  $R^{x1}$ 은 독립적으로  $-(\text{알킬렌})_m\text{-(C(O))}_m\text{-(알킬렌)}_m\text{-(N(R}^N\text{))}_m\text{-(알킬)}_m$  (여기서 각  $m$ 은 독립적으로 0 또는 1이고, 단 적어도 하나의  $m$ 은 1임),  $-(\text{C(O)})\text{-O-알킬}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-시클로알킬}$  (여기서  $m$ 은 0 또는 1임),  $-\text{N(R}^N\text{)-시클로알킬}$ ,  $-\text{C(O)-시클로알킬}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-헤테로시클릴}$  (여기서  $m$ 은 0 또는 1임), 또는  $-\text{N(R}^N\text{)-헤테로시클릴}$ ,  $-\text{C(O)-헤테로시클릴}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{-(알킬렌)}_m$  (여기서  $m$ 은 1 또는 2임)이고, 여기서:

[0060]  $R^N$ 은 H,  $C_1$  내지  $C_4$  알킬 또는  $C_1$  내지  $C_6$  헤테로알킬이고,

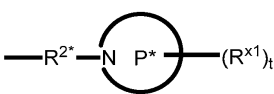
[0061] 여기서 2개의  $R^{x1}$ 은, P 상에서 이들이 부착되어 있는 원자 (이는 동일 원자일 수 있음)와 함께, 고리를 형성할 수 있고;

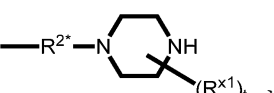
[0062] t는 0, 1 또는 2이다.

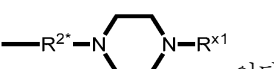
[0063] 일부 측면에서, 각  $R^{x1}$ 은 비치환된 알킬, 할로젠 또는 히드록시에 의해 단지 임의로 치환된다.

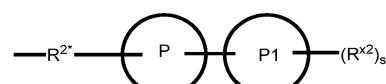
[0064] 일부 측면에서,  $R^{x1}$ 은 수소 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬이다.

[0065] 일부 측면에서, 1개 이상의  $R^{x1}$ 이  $-(\text{알킬렌})_m\text{-}$ 헤테로시클릴이고 여기서 m은 0 또는 1이다.

[0066] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.

[0067] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  이다.

[0068] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  이다.

[0069] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  이고 여기서:

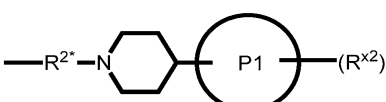
[0070]  $R^{2*}$ 는 결합, 알킬렌,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-O-}(\text{알킬렌})_m\text{-}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-C(O)-}(\text{알킬렌})_m\text{-}$ ,  $-(\text{알킬렌})_m\text{-S(O)}_2\text{-(알킬렌)}_m\text{-}$  및  $-(\text{알킬렌})_m\text{-NH-}(\text{알킬렌})_m\text{-}$ 이고 여기서 각 m은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0071] P는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고;

[0072] P1은 4- 내지 6-원 모노시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고;

[0073] 각  $R^{x2}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0074] s는 0, 1 또는 2이다.

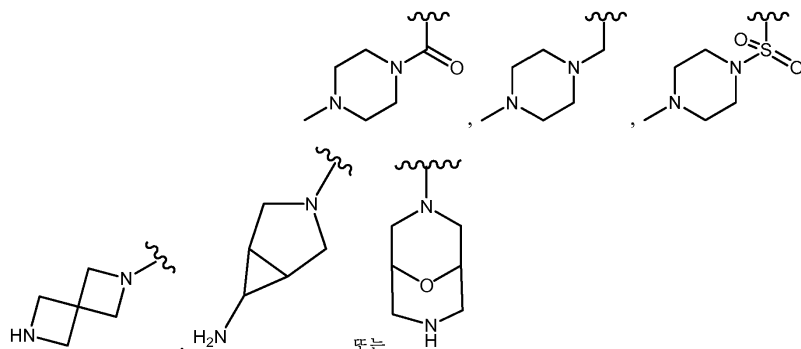
[0075] 일부 측면에서,  $R^2$ 는  이다.

[0076] 일부 측면에서, P1은 1개 이상의 질소를 포함한다.

[0077] 일부 측면에서, 임의의 이전 측면에서  $R^{2*}$ 에서의 임의의 알킬렌은 추가로 치환되지 않는다.

[0078] 일부 측면에서,  $R^2$ 는 도 1 내지 도 3에 나타난 구조로부터 선택된다.



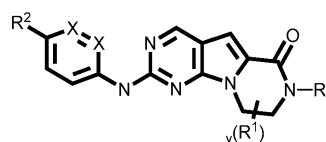


[0079] 일부 측면에서,  $R^2$ 는 이다.

[0080] 일부 측면에서, 화합물은 화학식 I 및 더 구체적으로 도 4 내지 도 8에서의 일반 구조 중 하나 (여기서 변수는 상기 정의된 바와 같음)를 갖는다.

[0081] 일부 측면에서, 화합물은 화학식 Ia를 갖는다.

[0082] <화학식 Ia>



[0083]

[0084] 상기 식에서  $R^1$ ,  $R^2$ , R 및 y는 상기 정의된 바와 같다.

[0085] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia를 갖고 R은 알킬이다.

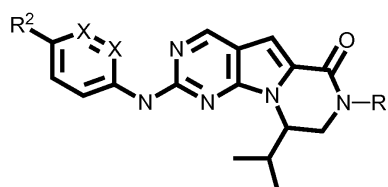
[0086] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia를 갖고 R은 H이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia를 갖고  $R^2$ 는  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \text{---} \text{P}^* \text{---} (\text{R}^{x1})_t$  이고 여기서  $\text{P}^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및 t는 상기 정의된 바와 같다.

[0088] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia를 갖고  $R^2$ 는  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \text{---} \text{P}^* \text{---} (\text{R}^{x1})_t$  이고 여기서  $\text{P}^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{--C}_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0089] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖는다.

[0090] <화학식 Ib>



[0091]

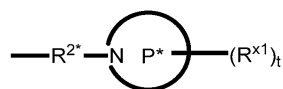
[0092] 상기 식에서  $R^2$  및 R은 상기 정의된 바와 같다.

[0093] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖고 R은 알킬이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖고 R은 H이다.

[0095]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖고  $R^2$ 는

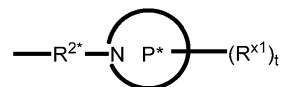


이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및  $t$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0096]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib를 갖고  $R^2$ 는



이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

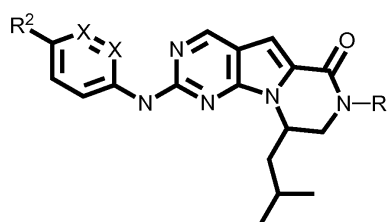
모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0097]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic를 갖는다.

[0098]

<화학식 Ic>



[0099]

상기 식에서  $R^2$  및 R은 상기 정의된 바와 같다.

[0101]

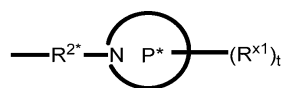
일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic를 갖고 R은 알킬이다.

[0102]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic를 갖고 R은 H이다.

[0103]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic를 갖고  $R^2$ 는

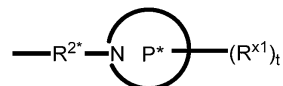


이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및  $t$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0104]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic를 갖고  $R^2$ 는



이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0105]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Id를 갖는다.

[0106]

<화학식 Id>



[0107]

상기 식에서  $R^2$  및 R은 상기 정의된 바와 같다.

[0108]

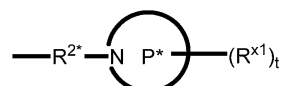
일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Id를 갖고 R은 알킬이다.

[0109]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Id를 갖고 R은 H이다.

[0110]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Id를 갖고  $R^2$ 는

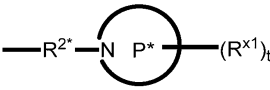


이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

[0111]

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및  $t$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0112]

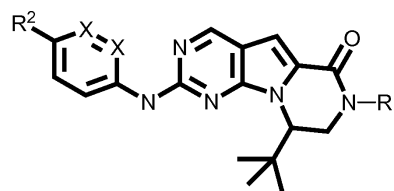
일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Id를 갖고  $R^2$ 는 이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0113]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ie를 갖는다.

[0114]

<화학식 Ie>



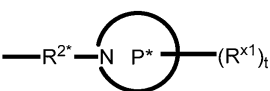
[0115]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ie를 갖고 R은 알킬이다.

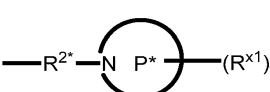
[0117]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ie를 갖고 R은 H이다.

[0118]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ie를 갖고  $R^2$ 는 이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및  $t$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0119]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ie를 갖고  $R^2$ 는 이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0120]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 If를 갖는다.

[0121]

<화학식 If>



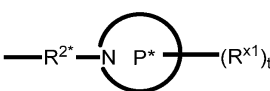
[0122]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 If를 갖고 R은 알킬이다.

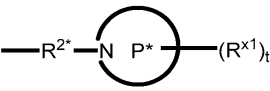
[0124]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 If를 갖고 R은 H이다.

[0125]

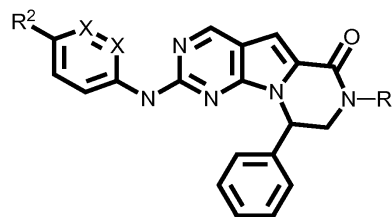
일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 If를 갖고  $R^2$ 는 이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고  $R^{2*}$ ,  $R^{x1}$  및  $t$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0126]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 If를 갖고  $R^2$ 는 이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이고  $R^{2*}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0127] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ig를 갖는다.

[0128] <화학식 Ig>



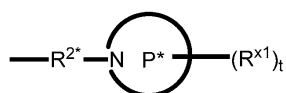
[0129]

[0130] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ig를 갖고 R은 알킬이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ig를 갖고 R은 H이다.

[0132]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ig를 갖고 R<sup>2</sup>는

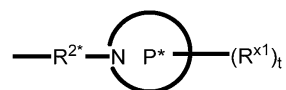


이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고 R<sup>2\*</sup>, R<sup>x1</sup> 및 t는 상기 정의된 바와 같다.

[0133]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ig를 갖고 R<sup>2</sup>는



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

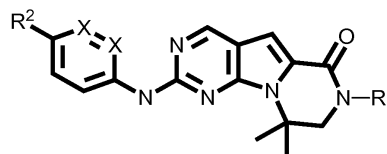
모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고 R<sup>2\*</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0134]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ih를 갖는다.

[0135]

<화학식 Ih>



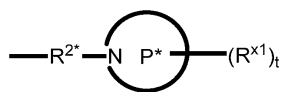
[0136]

[0137] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ih를 갖고 R은 알킬이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ih를 갖고 R은 H이다.

[0139]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ih를 갖고 R<sup>2</sup>는

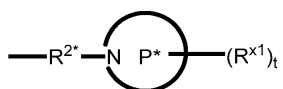


이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고 R<sup>2\*</sup>, R<sup>x1</sup> 및 t는 상기 정의된 바와 같다.

[0140]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ih를 갖고 R<sup>2</sup>는



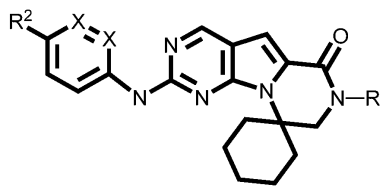
이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고 R<sup>2\*</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0141]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ii를 갖는다.

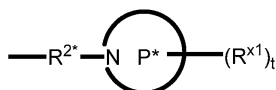
[0142] <화학식 Ii>



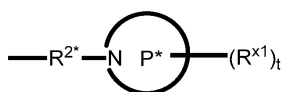
[0143]

[0144] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ii를 갖고 R은 알킬이다.

[0145] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ii를 갖고 R은 H이다.



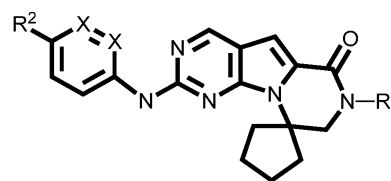
[0146] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ii를 갖고 R<sup>2</sup>는 이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고 R<sup>2\*</sup>, R<sup>x1</sup> 및 t는 상기 정의된 바와 같다.



[0147] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ii를 갖고 R<sup>2</sup>는 이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고 R<sup>2\*</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0148] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖는다.

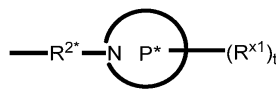
[0149] <화학식 Ij>



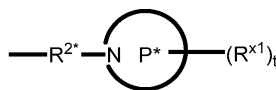
[0150]

[0151] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖고 R은 알킬이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖고 R은 H이다.



[0153] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖고 R<sup>2</sup>는 이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.

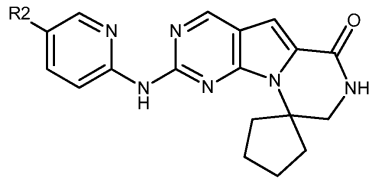


[0154] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖고 R<sup>2</sup>는 이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ij를 갖고 R은 H이고, X는 둘 다 N이다.

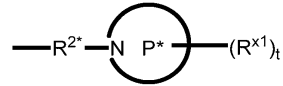
[0156] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ik를 갖는다.

[0157] <화학식 Ik>



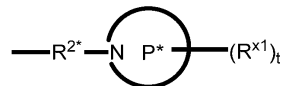
[0158]

[0159] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ik를 갖고 R<sup>2</sup>는 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

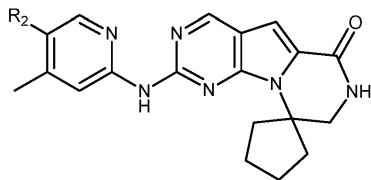
[0160] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ik를 갖고 R<sup>2</sup>는 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

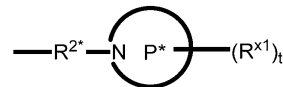
[0161] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I1를 갖는다.

[0162] <화학식 I1>



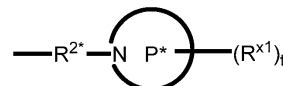
[0163]

[0164] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I1를 갖고 R<sup>2</sup>는 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

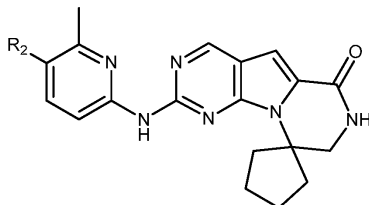
[0165] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I1를 갖고 R<sup>2</sup>는 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고, R<sup>x1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

[0166] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Im을 갖는다.

[0167] <화학식 Im>



[0168]

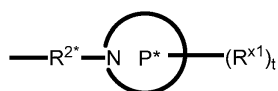
[0169] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Im을 갖고 R<sup>2</sup>는 모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.



이고 여기서 P\*는 4- 내지 8-원

[0170]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Im을 갖고  $R^2$ 는



이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

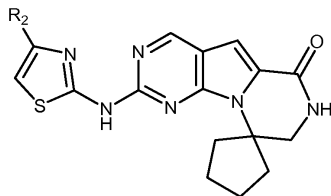
모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이다.

[0171]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa를 갖는다.

[0172]

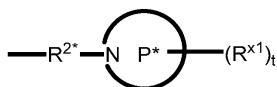
<화학식 IIa>



[0173]

[0174]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa를 갖고  $R^2$ 는

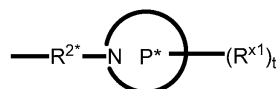


이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.

[0175]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa를 갖고  $R^2$ 는



이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

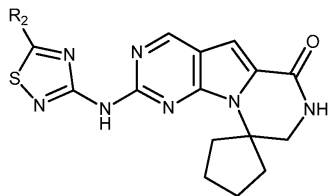
모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이다.

[0176]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb를 갖는다.

[0177]

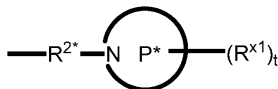
<화학식 IIb>



[0178]

[0179]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Im을 갖고  $R^2$ 는

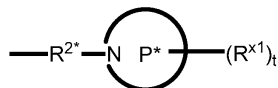


이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이다.

[0180]

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Im을 갖고  $R^2$ 는



이고 여기서  $P^*$ 는 4- 내지 8-원

모노- 또는 비시클릭 포화 헤테로시클릴 기이고,  $R^{x1}$ 은 수소 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬이다.

[0181]

정의

[0182]

달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위를 비롯한 본 출원에서 사용된 하기 용어는, 하기 제공된 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 단수 형태는 복수 지시 대상을 포함한다는 점에 주목하여야 한다. 표준 화학 용어의 정의는 문헌 [Carey and Sundberg (2007) *Advanced Organic Chemistry* 5<sup>th</sup> Ed. Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New York]을 비롯한 참고서에서 찾을 수 있다. 본 발명의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 합성 유기 화학,

질량 분석, 크로마토그래피의 정제 및 분석 방법, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상적인 방법을 사용할 것이다. 유기 화학의 통상적인 방법은 문헌 [*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>th</sup> Edition*, M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007]에 포함된 것을 포함한다.

[0183] 용어 "알킬"은, 단독 또는 다른 용어, 예컨대 "할로알킬" 및 "알킬아미노" 내에서, 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지된 라디칼을 포괄한다. "저급 알킬" 라디칼은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 이러한 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실 등이 포함된다. 용어 "알킬렌"은 가교(bridging) 2가 선형 및 분지된 알킬 라디칼을 포괄한다. 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌 등이 포함된다.

[0184] 용어 "알케닐"은 2 내지 약 12개의 탄소 원자의 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지된 라디칼을 포괄한다. "저급 알케닐" 라디칼은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 알케닐 라디칼의 예에는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 프로페닐, 부테닐 및 4-메틸부테닐이 포함된다. 용어 "알케닐" 및 "저급 알케닐"은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포괄한다.

[0185] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지된 라디칼을 의미한다. "저급 알키닐" 라디칼은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 이러한 라디칼의 알케닐의 예에는 프로파르길, 부티닐 등이 포함된다.

[0186] 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[0187] 용어 "알킬아미노"는 "N-알킬아미노" 및 "N,N-디알킬아미노"를 포괄하고 여기서 아미노기는 독립적으로 1개의 알킬 라디칼 및 2개의 알킬 라디칼 각각으로 치환된다. "저급 알킬아미노" 라디칼은 질소 원자에 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자의 1 또는 2개의 알킬 라디칼을 갖는다. 적합한 알킬아미노 라디칼은 모노 또는 디알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노 등일 수 있다.

[0188] 용어 "할로"는 할로젠, 예컨대 플루오르 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 의미한다.

[0189] 용어 "할로알킬"은 알킬 탄소 원자 중 임의의 하나 이상이 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로로 치환되는 라디칼을 포괄한다. 예에는 모노할로알킬, 디할로알킬, 및 퍼할로알킬을 포함하는 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 한 예로, 라디칼 내에 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 동일한 할로 원자의 2개 이상 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. "저급 할로알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 포괄한다. 할로알킬 라디칼의 예에는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이 포함된다. "퍼플루오로알킬"은 플루오로 원자로 대체된 모든 수소 원자를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. 예에는 트리플루오로메틸 및 펜타플루오로에틸이 포함된다.

[0190] 용어 "아릴"은 단독 또는 조합으로, 1 또는 2개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 계를 의미하고 여기서 이러한 고리는 융합 방식으로 함께 부착될 수 있다. 용어 "아릴"은 방향족 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라히드로나프틸, 및 인다닐을 포괄한다. 더 바람직한 아릴은 페닐이다. 상기 "아릴"기는 1개 이상의 치환기, 예컨대 저급 알킬, 히드록실, 할로, 할로알킬, 니트로, 시아노, 알콕시, 저급 알킬아미노 등을 가질 수 있다. 아릴 기는 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[0191] 용어 "헤테로시클릴" (또는 "헤테로시클로")은 포화, 및 부분 포화 헤테로원자-함유 고리 라디칼을 포괄하고, 여기서 헤테로원자는 질소, 황 및 산소로부터 선택될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 모노시클릭 6 내지 8 원 고리뿐만 아니라 5 내지 16 원 비시클릭 고리계 (이는 가교 융합되고 스피로-융합된 비시클릭 고리계를 포함할 수 있음)를 포함한다. 이는 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S- 부분을 함유하는 고리를 포함하지 않는다. 상기 "헤테로시클릴"기는 1 내지 3개의 치환기, 예컨대 히드록실, Boc, 할로, 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 아르알킬, 옥소, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 등을 가질 수 있다.

[0192] 포화 헤테로시클로 기의 예에는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 포화 3- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피롤리닐, 피페라지닐]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내



지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어 모르폴리닐]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기 [예를 들어, 티아졸리디닐]가 포함된다. 부분 포화 헤테로시클릭 라디칼의 예에는 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴, 디히드로티아졸릴 등이 포함된다.

[0193] 부분 포화 및 포화 헤테로시클로 기의 특별한 예에는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸리디닐, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥사닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조푸릴, 이소크로마닐, 크로마닐, 1,2-디히드로퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀릴, 2,3,4,4a,9,9a-헥사히드로-1H-3-아자-플루오레닐, 5,6,7-트리히드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]이소퀴놀릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 벤조[1,4]디옥사닐, 2,3-디히드로-1H-1λ'-벤조[d]이소티아졸-6-일, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴 등이 포함된다.

[0194] 헤테로시클로 기는 또한 헤테로시클릭 라디칼이 아릴 라디칼과 융합/축합되어 있는 라디칼: 1 내지 5개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 기, 예를 들어, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸, 테트라졸로피리다지닐 [예를 들어, 테트라졸로 [1,5-b]피리다지닐]; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 기 [예를 들어 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭 기 [예를 들어, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴]; 및 1 내지 2개의 산소 또는 황 원자를 함유하는 포화, 부분 불포화 및 불포화 축합 헤테로시클릭 기 [예를 들어 벤조푸릴, 벤조티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐 및 디히드로벤조푸릴]를 포함한다.

[0195] 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 아릴 고리계를 의미하고, 여기서 고리 질소 및 황 원자(들)는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 예에는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6 원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 [예를 들어, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴]; 산소 원자를 함유하는 불포화 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어, 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴 등; 황 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어, 2-티에닐, 3-티에닐 등; 1 내지 2개의 산소 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5- 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴]; 1 내지 2개의 황 원자 및 1 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5 내지 6-원 헤테로모노시클릭 기, 예를 들어, 티아졸릴, 티아디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴]이 포함된다.

[0196] 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 라디칼을 의미한다. 예에는 피리딜메틸 및 티에닐에틸이 포함된다.

[0197] 용어 "술포닐"은, 단독 사용되든 또는 다른 용어, 예컨대 알킬술포닐과 연관되어 사용되든, 각각 2가 라디칼 -SO<sub>2</sub>-를 의미한다.

[0198] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은, 단독 사용되든 또는 다른 용어, 예컨대 "카르복시알킬"로 사용되든, -C(O)-OH를 의미한다.

[0199] 용어 "카르보닐"은, 단독 사용되는 또는 다른 용어, 예컨대 "아미노카르보닐"로 사용되든, -C(O)-를 의미한다.

[0200] 용어 "아미노카르보닐"은 식 -C(O)-NH<sub>2</sub>의 아마이드 기를 의미한다.

[0201] 용어 "헤테로시클로알킬"은 헤테로시클릭-치환 알킬 라디칼을 포괄한다. 예에는 피페리딜메틸 및 모르폴리닐에틸이 포함된다.

[0202] 용어 "아릴알킬"은 아릴-치환 알킬 라디칼을 포괄한다. 예에는 벤질, 디페닐메틸 및 페닐에틸이 포함된다. 상기 아르알킬에서 아릴은 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로 추가로 치환될 수 있다.

[0203] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소의 포화 카르보시클릭 기를 포함한다. 저급 시클로알킬 기는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 고리를 포함한다. 예에는 시클로펜틸, 시클로프로필, 및 시클로헥실이 포함된다. 시클로알킬 기는 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 등으로

임의로 치환될 수 있다.

[0204] 용어 "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-치환 알킬 라디칼을 포괄한다. "저급 시클로알킬알킬" 라디칼은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 시클로알킬 라디칼이다. 예에는 시클로헥실메틸이 포함된다. 상기 라디칼에서 시클로알킬은 할로, 알킬, 알콕시 및 히드록시로 추가로 치환될 수 있다.

[0205] 용어 "시클로알케닐"은 "시클로알킬디에닐" 화합물을 비롯한 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 카르보시클릭 기를 포함한다. 예에는 시클로펜타디닐, 시클로헥타디에닐, 시클로헥세닐 및 시클로헵타디에닐이 포함된다.

[0206] 용어 "포함하는"은 명시된 성분을 포함하지만 다른 성분을 배제하지 않는 개방형인 것을 의미한다.

[0207] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "옥소"는 이중 결합으로 부착된 산소 원자를 고려한다.

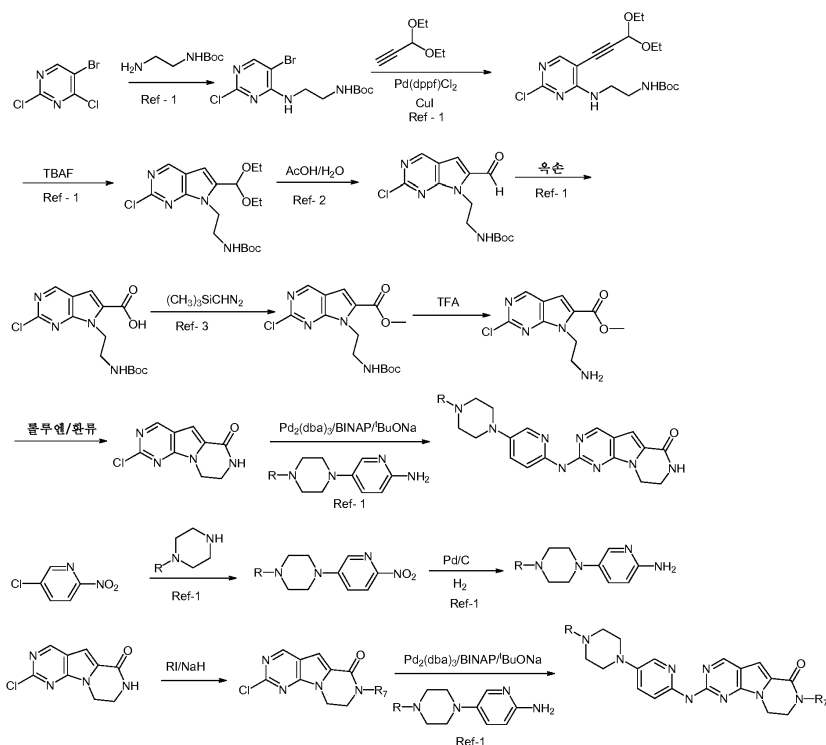
[0208] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "니트로"는  $-NO_2$ 를 고려한다.

[0209] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시아노"는  $-CN$ 을 고려한다.

## [0210] 합성

[0211] 개시된 화합물은 하기 반응식에 의해 제조될 수 있다.

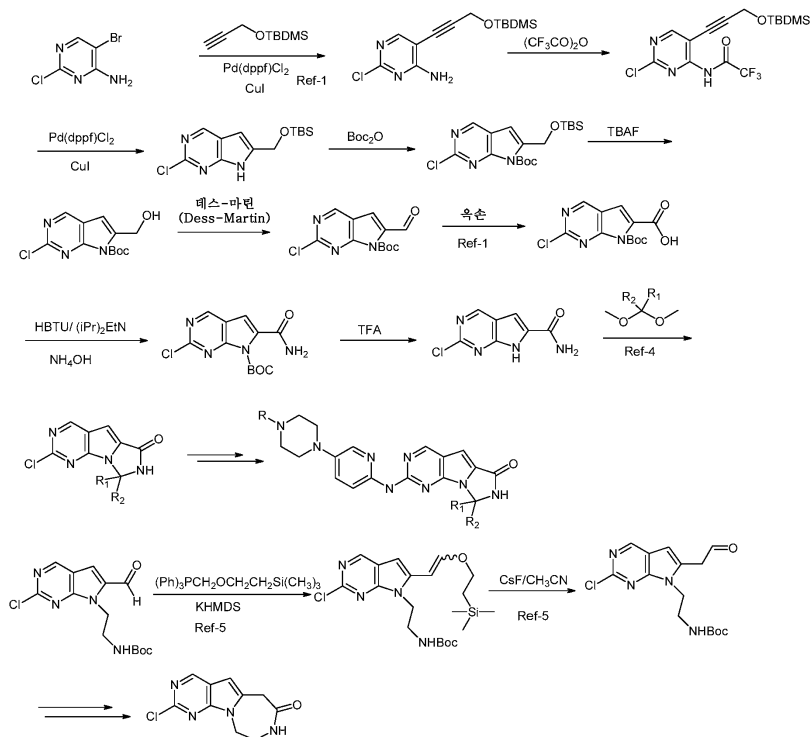
[0212] <반응식 1>



[0213]

[0214] 반응식 1에서, Ref-1은 WO 2010/020675 A1이고; Ref-2는 문헌 [White, J. D.; et al. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3600]이고; Ref-3은 문헌 [Presser, A. and Hufner, A. *Monatshefte fuer Chemie* 2004, 135, 1015]이다.

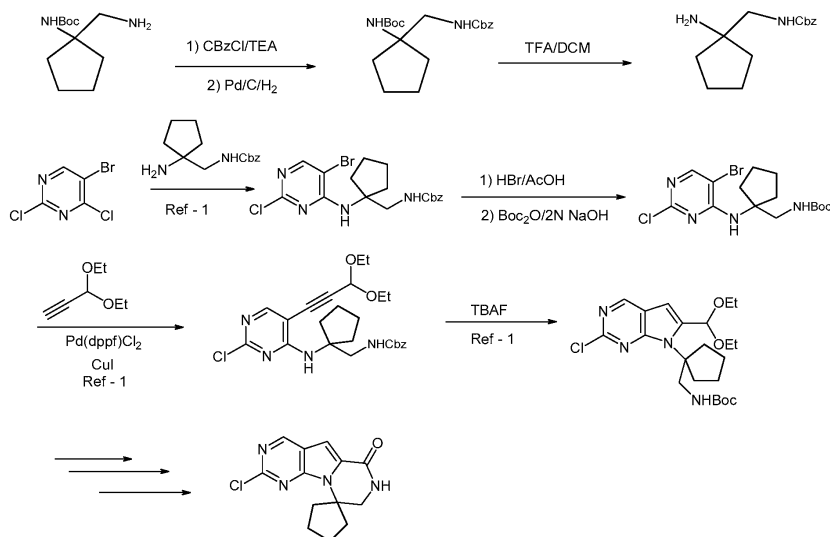
[0215] <반응식 2>



[0216]

[0217] 반응식 2에서, Ref-1은 WO 2010/020675 A1이고; Ref-4는 WO 2005/040166 A1이고; Ref-5는 문헌 [Schoenauer, K and Zbiral, E. *Tetrahedron Letters* 1983, 24, 573]이다.

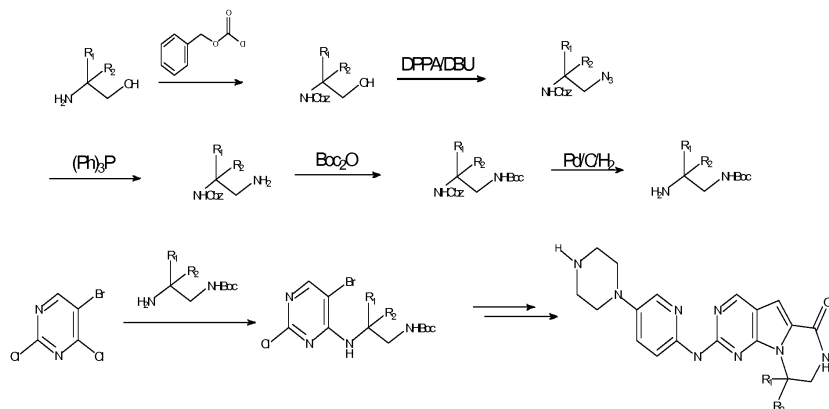
[0218] <반응식 3>



[0219]

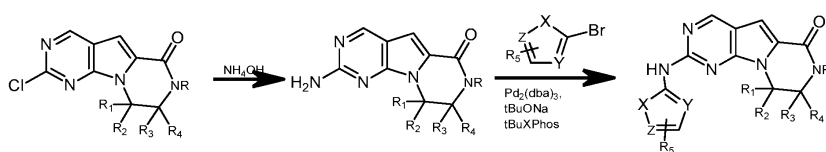
[0220] 반응식 3에서, Ref-1은 WO 2010/020675 A1이다.

[0221] <반응식 4>



[0222]

[0223] <반응식 5>



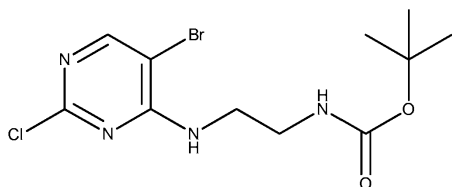
[0224]

[0225] 반응식 5는 화학식 II의 화합물의 합성에 유용한 반응식을 나타낸다.

[0226] 실시예

[0227] 실시예 1

[0228] *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]에틸]카르바메이트

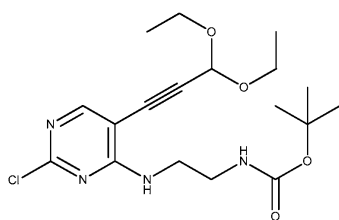


[0229]

[0230] 에탄올 80 mL 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 3.2 g (0.0135 mole)의 용액에 후니그 염기(Hunig's base) 3.0 mL을 첨가한 후 20 mL 에탄올 중 N-(*tert*-부톡시카르보닐)-1,2-디아미노에탄 2.5 g (0.0156 mole)의 용액을 첨가하였다. 내용물을 20시간 동안 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고 층이 분리되었다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 60%)를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]에틸]카르바메이트를 수득하였다.

[0231] <sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.21 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). LCMS (ESI) 351 (M + H)

[0232] *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]에틸]카르바메이트



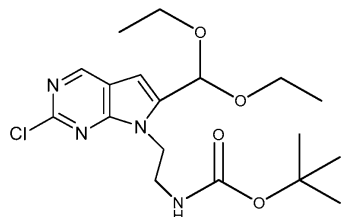
[0233]

[0234] THF (10 mL) 중 3.6 mmole (1.265 g)의 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]에틸]카르

바메이트에 0.778 mL의 아세트알 (5.43 mmol), 148 mg의 Pd(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 트리에틸아민 0.757 mL (5.43 mmol)를 첨가하였다. 내용물을 탈기시킨 다음 질소로 퍼지하였다. 그 다음 여기에 29 mg의 CuI를 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각 후, 내용물을 셀라이트(CELITE)<sup>TM</sup> 상에서 여과시키고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 30%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 N-[2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]에틸]카르바메이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.18 (s, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 15H). LCMS (ESI) 399 (M + H)

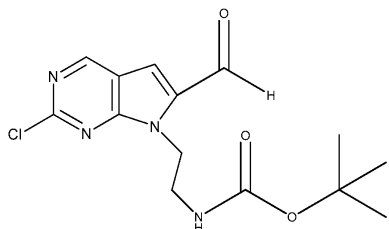
***tert*-부틸 N-[2-[2-클로로-6-(디에톡시메틸)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]에틸]카르바메이트**



THF (30 mL) 중 결합 생성물(coupled product) 2.1 g (0.00526 mole)의 용액에 7.0 g의 TBAF 고체를 첨가하였다. 내용물을 2시간 동안 65도로 가열하였다. 농축시킨 후 에틸 아세테이트/헥산 (0 내지 50%)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 N-[2-[2-클로로-6-(디에톡시메틸)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]에틸]카르바메이트를 담갈색 액체 (1.1 g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 1.17 (m, 6H). LCMS (ESI) 399 (M + H).

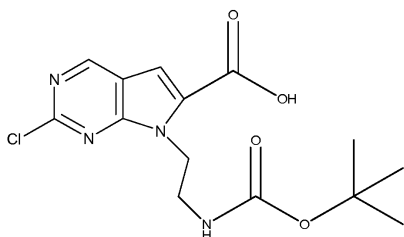
***tert*-부틸 N-[2-(2-클로로-6-포르밀-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]카르바메이트**



900 mg의 아세트알에 8.0 mL AcOH 및 1.0 mL 물을 첨가하였다. 이를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 농축시키고 에틸 아세테이트/헥산 (0 내지 60%)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 0.510 g의 *tert*-부틸 N-[2-(2-클로로-6-포르밀-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸]카르바메이트를 발포체(foam)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). LCMS (ESI) 325 (M + H)

**7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산**

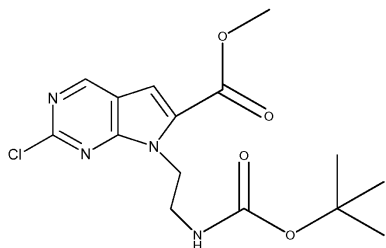


DMF (4 mL) 중 알데히드 0.940 g에 옥손 (1.95 g, 1.1 eq)을 첨가하였다. 내용물을 실온에서 7시간 동안 교반

하였다. 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 100%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 0.545 g의 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.48 (m, 9H). LCMS (ESI) 341(M + H)

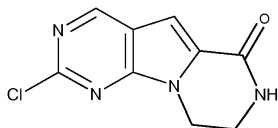
**메틸 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트**



톨루엔 (3.5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 2-클로로-7-프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 0.545 g (0.00156 mole)의 용액에 TMS-디아조메탄 (1.2 mL)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반 후 과량의 TMS-디아조메탄을 아세트산 (3 mL)으로 켄칭한 다음 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 70%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 메틸 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트를 황백색(off white) 고체 (0.52 g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H) 4.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 1.18 (m, 9H) LCMS (ESI) 355 (M + H)

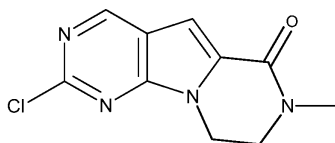
**클로로 트리시클릭 아마이드**



디클로로메탄 (2.0 mL) 중 메틸 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 0.50 g (0.0014 mole)에 TFA 0.830 mL를 첨가하였다. 내용물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 조 아미노 에스테르를 수득하고 이를 톨루엔 (5 mL) 및 후니그 염기 (0.5 mL)에 현탁시켰다. 내용물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 농축시킨 후 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 50%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 목적하는 클로로 트리시클릭 아마이드 (0.260 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H) 4.33 (m, 2H), 3.64 (m, 2H). LCMS (ESI) 223 (M + H)

**클로로-N-메틸트리시클릭 아마이드**



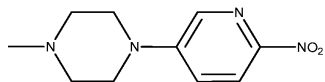
DMF (2.0 mL) 중 클로로 트리시클릭락탐 (185 mg, 0.00083 mole)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 55% 분산액, 52 mg)을 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 메틸 요오다이드 (62  $\mu$ L, 1.2 eq)를 첨가하였다. 내용물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메탄올 (5 mL) 첨가 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가한 후 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 분리시킨 후 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시켜 N-메틸화 아마이드를 정량적 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR

(d6-DMSO) 9.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H) 4.38 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). LCMS

(ESI) 237 (M + H)

#### 1-메틸-4-(6-니트로-3-피리딜)피페라진



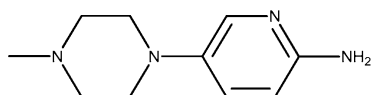
DMF (20 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (4.93 g, 24.3 mmole)에 N-메틸피페라진 (2.96 g, 1.1 eq)을 첨가한 후 DIPEA (4.65 mL, 26.7 mmole)를 첨가하였다. 내용물을 90도에서 24시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가한 후 물 100 mL를 첨가하고 층이 분리되었다. 건조 후 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 (0 내지 10%) DCM/메탄올을 사용하는 칼럼 크로마토그래피하였다.

<sup>1</sup>HNMR

(δ6-DMSO) 8.26 (s, 1H), 8.15 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.50 (m, 4H),

2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

#### 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민



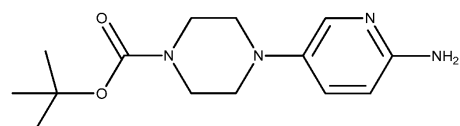
에틸 아세테이트 (100 mL) 및 에탄올 (100 mL) 중 1-메틸-4-(6-니트로-3-피리딜)피페라진 3.4 g에 10% Pd/c (400 mg)를 가한 다음 내용물을 수소 (10 psi)하에 밤새 교반하였다. 셀라이트™를 통해 여과시킨 후, 용매를 증발시키고 조 생성물을 MeOH (0 내지 5%) 중 DCM/ 7N 암모니아를 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 (2.2 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 7.56 (1H, d,

J = 3 Hz), 7.13 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.33 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H),

2.16 (s, 3H).

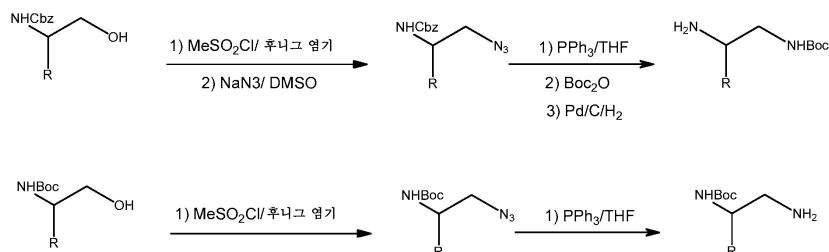
#### tert-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트



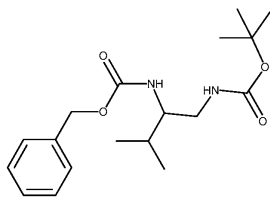
당해 화합물을 WO 2010/020675 A1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

#### 실시예 2 - 추가 중간체의 합성

<반응식 4>



[0274] 중간체 A: *tert*-부틸 N-[2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]카르바메이트



[0275]

[0276] 0℃로 냉각시킨 디옥산 (100 mL) 중 11.0 g (0.0464 mole)의 벤질 N-[1-(히드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트에 디페닐포스포릴 아지드 10.99 mL (1.1 eq)를 첨가한 후 DBU 8.32 mL (1.2 eq)를 첨가하였다. 내용물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가한 후, 유기 층을 분리시킨 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL)로 세척하였다. 그 다음 유기 층을 건조 (황산마그네슘)시킨 다음 진공하에 농축시켰다. DMSO (100 mL) 중 당해 중간체에 나트륨 아지드 7.54 g을 첨가한 다음 내용물을 2시간 동안 90도로 가열하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가한 후 층을 분리시켰다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 진공하에 농축시켜 오일을 수득하고 이를 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 70%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 벤질 N-[1-(아지도메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트 6.9 g을 무색 오일로서 수득하였다.

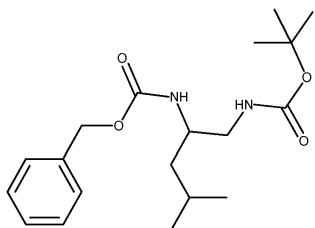
[0277] THF (100 mL) 중 벤질 N-[1-(아지도메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트 6.9 g (0.0263 mole)에 트리페닐 포스핀 7.59 g (1.1 eq)을 첨가하였다. 내용물을 20시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 추가의 6시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 생성물을 DCM/MeOH (0 내지 10%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 벤질 N-[1-(아미노메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트를 황색 오일로서 수득하였다.

[0278] THF (70 mL) 중 벤질 N-[1-(아미노메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트 4.65 g (0.019 mole)에 2N NaOH (20 mL)를 첨가한 후 *tert*-부틸 디카르보네이트 5.15 g (1.2 eq)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 생성물을 실리카겔 상에서 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 40%)를 사용하여 정제하여 중간체 A, *tert*-부틸 N-[2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]카르바메이트 (6.1 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.89 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 0.92 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 3.18 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.47 - 3.60 (m, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 4.89 (d, *J*=7.90 Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 5 H). LCMS (ESI) 337 (M + H).

[0279]

[0280] 중간체 B: *tert*-부틸 N-[2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-메틸-펜틸]카르바메이트



[0281]

[0282] DCM (100 mL) 중 벤질 N-[1-(히드록시메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트 6.3 g (0.025 mole)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 5.25 mL (1.2 eq)를 첨가한 후 0도에서 메탄 술폰닐클로라이드 2.13 mL (1.1 eq)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반 후, 물 (100 mL)을 첨가하고 유기 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 [2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-메틸-펜틸]메탄술폰네이트를 수득하고 이를 다음 단계로 직접 취하였다.

[0283] DMF (50 mL) 중 상기 반응으로부터의 조 [2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-메틸-펜틸]메탄술폰네이트에, 나트륨 아지드 2.43 g을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 3시간 동안 85도로 가열하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켜 조 벤질 N-[1-(아지도메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트를 수득하였다. 당해 조 중간체에 THF (100 mL)에 이어서 트리페닐포스핀 7.21 g을 첨가하고 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 추가의 6시간 동



안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 생성물을 DCM/MeOH (0 내지 10%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 벤질 N-[1-(아미노메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트 (4.5 g)를 수득하였다.

[0284]

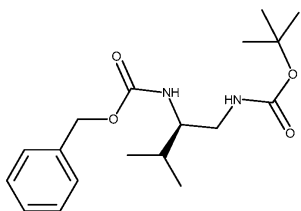
THF (60 mL) 중 벤질 N-[1-(아미노메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트 4.5 g (0.018 mole)에 2N NaOH (18 mL)에 이어서 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 4.19 g (1.07 eq)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 생성물을 다음 단계로 취하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 0.89 (d, *J*=6.73 Hz, 6 H) 1.25 - 1.34 (m, 1 H) 1.39 (s, 9 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 3.04 - 3.26 (m, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.72 - 4.89 (m, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

[0285]

[0286]

중간체 C: *tert*-부틸 N-[(2R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]카르바메이트



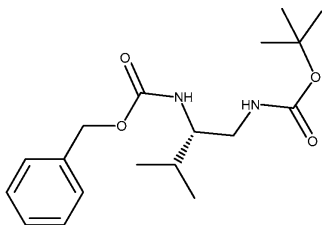
[0287]

[0288]

중간체 C를, 중간체 B에 관해 기재된 것과 유사한 합성 단계를 사용하여 벤질 N-[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트로부터 합성하였다. 분석 데이터 (NMR 및 질량 분석)는 중간체 A에 관한 것과 일치하였다.

[0289]

중간체 D: *tert*-부틸 N-[(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]카르바메이트



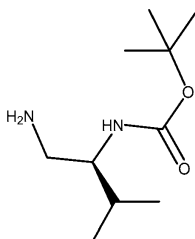
[0290]

[0291]

중간체 D를, 중간체 B에 관해 기재된 것과 유사한 합성 단계를 사용하여 벤질 N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트로부터 합성하였다. 분석 데이터 (NMR 및 질량 분석)는 중간체 A에 관한 것과 일치하였다.

[0292]

중간체 E: *tert*-부틸 N-[(1S)-1-(아미노메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트



[0293]

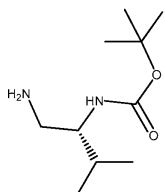
[0294]

THF (100 mL) 중 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트 카르바메이트 6.3 g (0.025 mole)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 5.25 mL (1.2 eq)를 첨가한 후 0도에서 메탄 술폰닐클로라이드 2.13 mL (1.1 eq)를 첨가하였다. 3시간 동안 교반 후, 물 (100 mL)을 첨가하고 유기 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 [(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]메탄술포네이트를 다음 단계로 직접 취하였다.

[0295] DMSO (50 mL) 중 상기 반응으로부터의 조 [(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]메탄술포네이트에, 나트륨 아지드 2.43 g을 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 3시간 동안 85도로 가열하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켜 조 벤질 N-[1-(아지도메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트를 수득하였다. 당해 조 중간체에 THF (100 mL)에 이어서 트리페닐포스핀 7.21 g을 첨가하고 질소하에 16시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 추가의 6시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 층이 분리되었다. 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시킨 후, 조 생성물을 DCM/MeOH (0 내지 10%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피하여 벤질 N-[1-(아미노메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트 (4.5 g)를 수득하였다.

[0296] LCMS (ESI) 203 (M + H).

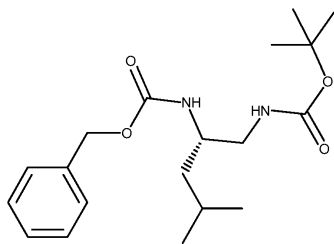
[0297] **중간체 F: *tert*-부틸 N-[(1R)-1-(아미노메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트**



[0298]

[0299] 중간체 F를, 중간체 E에 관해 기재된 바와 유사한 합성 순서를 사용하여 *tert*-부틸 N-[(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트로부터 합성하였다. 분석 데이터 (NMR 및 질량 분석)는 중간체 E와 일치하였다.

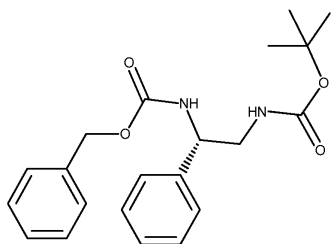
[0300] **중간체 G: *tert*-부틸 N-[(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-메틸-펜틸]카르바메이트**



[0301]

[0302] 중간체 G를, 중간체 B에 관해 기재된 바와 유사한 합성 순서를 사용하여 벤질 N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-3-메틸-부틸]카르바메이트로부터 합성하였다. 분석 데이터 (NMR 및 질량 분석)는 중간체 B와 일치하였다.

[0303] **중간체 H: *tert*-부틸 N-[(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-페닐-에틸]카르바메이트**



[0304]

[0305] 중간체 H를, 중간체 B에 관해 기재된 바와 유사한 합성 순서를 사용하여 벤질 N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐-에틸]카르바메이트로부터 합성하였다.

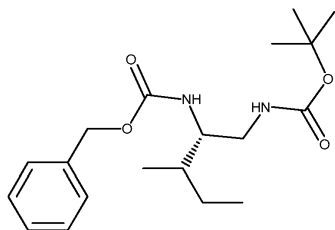
<sup>1</sup>H NMR (600

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 - 1.33 (m, 9 H) 3.11 (t, *J*=6.29 Hz, 2 H) 4.59 - 4.68 (m, 1 H) 4.88 - 5.01 (m, 2 H) 6.81 (t, *J*=5.42 Hz, 1 H) 7.14 - 7.35 (m, 10 H) 7.69 (d, *J*=8.49 Hz, 1 H).

LCMS (ESI) 371 (M + H).

[0306]

[0307] 중간체 I: *tert*-부틸 N-[(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-메틸-펜틸]카르바메이트



[0308]

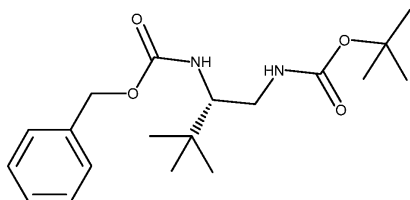
[0309] 중간체 I를, 중간체 B에 관해 기재된 바와 유사한 합성 순서를 사용하여 벤질 N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-2-메틸-부틸]카르바메이트로부터 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 0.85 - 0.92 (m, 6 H) 1.05 - 1.15 (m, 1 H) 1.35 - 1.41 (m, 9 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 3.14 - 3.24 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.96 (d, *J*=7.91 Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

[0310]

[0311] 중간체 J: *tert*-부틸 N-[(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트

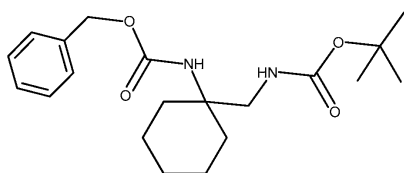


[0312]

[0313] 중간체 J를, 중간체 B에 관해 기재된 바와 유사한 합성 순서를 사용하여 벤질 N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-프로필]카르바메이트로부터 합성하였다.

[0314] LCMS (ESI) 351.

[0315] 중간체 K: *tert*-부틸 N-[[1-(벤질옥시카르보닐아미노)시클로헥실]메틸]카르바메이트



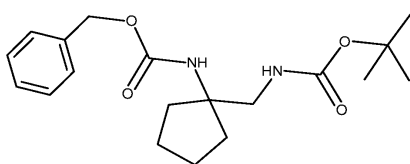
[0316]

[0317] THF (150 mL) 중 벤질 N-[1-(아미노메틸)시클로헥실]카르바메이트 10.0 g (0.0381 mole)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (9.15 g, 1.1 eq)를 첨가하고 내용물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 진공하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[[1-(벤질옥시카르보닐아미노)시클로헥실]메틸]카르바메이트 (13.1 g)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.92 - 1.54 (m, 17 H) 1.76 - 2.06 (m, 2 H) 3.09 (d, *J*=6.15 Hz, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.63 (d, *J*=17.27 Hz, 1 H) 7.16 - 7.49 (m, 6 H). LCMS (ESI) 363 (M + H).

[0318]

[0319] 중간체 L: *tert*-부틸 N-[[1-(벤질옥시카르보닐아미노)시클로펜틸]메틸]카르바메이트



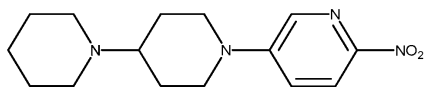
[0320]

[0321] *tert*-부틸 N-[[1-(벤질옥시카르보닐아미노)시클로펜틸]메틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[[1-(벤질옥시카르보닐

아미노)시클로헥실]메틸]카르바메이트와 유사한 방식으로 합성하였다.

LCMS (ESI) 349 (M + H).

### 실시예 3 - 치환 2-아미노피리딘의 합성

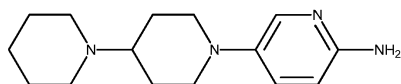


DMSO (4 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (1.2 g, 5.9 mmol)에 1-(4-피페리딜)피페리딘 (1.0 g, 5.9 mmole) 및 트리에틸 아민 (0.99 mL, 7.1 mmole)을 첨가하였다. 내용물을 3시간 동안 CEM 디스커버리(Discovery) 마이크로로 시스템에서 120도로 가열하였다. 그 다음 조 반응물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 DCM/메탄올 (0 내지 20%)로 용리시켜 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘을 오일 (457 mg)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.26 - 1.36 (m, 2 H) 1.43 (m, 6 H) 1.76 (m, 2 H) 2.37 (m, 5 H) 2.94 (t, *J*=12.74 Hz, 2 H) 4.06 (d, *J*=13.47 Hz, 2 H) 7.41 (dd, *J*=9.37, 2.64 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 8.20 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H).

### 5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘-2-아민

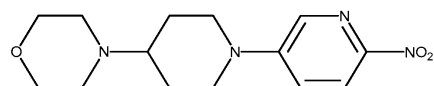


5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.13 - 1.37 (m, 6 H) 1.40 - 1.63 (m, 6 H) 1.71 (m, 2 H), 2.24 (m, 1H) 2.43 (m, 2 H) 3.33 (d, *J*=12.30 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.33 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 261 (M + H).

### 4-[1-(6-니트로-3-피리딜)-4-피페리딜]모르폴린

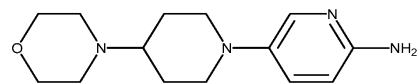


4-[1-(6-니트로-3-피리딜)-4-피페리딜]모르폴린을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.41 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.42 (m, 5 H) 2.98 (t, *J*=12.44 Hz, 2 H) 3.52 (s, 4 H) 4.04 (d, *J*=12.88 Hz, 2 H) 7.42 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=9.08 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H).

### 5-(4-모르폴리노-1-피페리딜)피리딘-2-아민

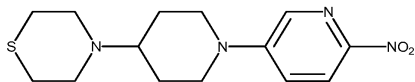


5-(4-모르폴리노-1-피페리딜)피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.78 (m, 2 H) 2.14 (m, 1 H) 2.43 (m, 4 H) 3.32 (d, *J*=12.30 Hz, 4 H) 3.47 - 3.59 (m, 4 H) 5.32 (s, 2 H) 6.34 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=8.93, 2.78 Hz, 1 H) 7.47 - 7.62 (m, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

**4-[1-(6-니트로-3-피리딜)-4-피페리딜]티오모르폴린**

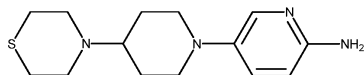


4-[1-(6-니트로-3-피리딜)-4-피페리딜]티오모르폴린을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.40 - 1.52 (m, 2 H) 1.71 (m, 2 H) 2.49 - 2.55 (m, 4 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 2.68 - 2.75 (m, 4 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 4.09 (d, *J*=13.18 Hz, 2 H) 7.42 (dd, *J*=9.22, 3.07 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 8.20 (d, *J*=3.22 Hz, 1 H).

**5-(4-티오모르폴리노-1-피페리딜)피리딘-2-아민**

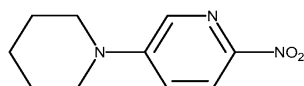


5-(4-티오모르폴리노-1-피페리딜)피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 - 1.59 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 1 H) 2.50 - 2.59 (m, 6 H) 2.68 - 2.82 (m, 4 H) 3.33 (d, *J*=12.00 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.33 (d, *J*=9.08 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

**2-니트로-5-(1-피페리딜)피리딘**

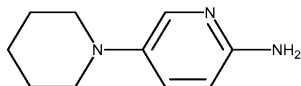


2-니트로-5-(1-피페리딜)피리딘을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (m, 6 H) 3.49 (d, *J*=4.39 Hz, 4 H) 7.30 - 7.47 (m, 1 H) 8.02 - 8.12 (m, 1 H) 8.15 - 8.26 (m, 1 H).

**5-(1-피페리딜)피리딘-2-아민**

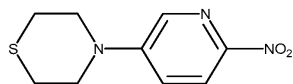


5-(1-피페리딜)피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ ppm 1.39 - 1.46 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 4 H) 2.75 - 2.92 (m, 4 H) 5.30 (s, 2 H) 6.34 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 178 (M + H).

[0355] 4-(6-니트로-3-피리딜)티오모르폴린

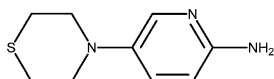


[0356]

[0357] 4-(6-니트로-3-피리딜)티오모르폴린을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

[0358]

[0359] 5-티오모르폴리노피리딘-2-아민

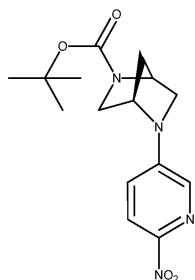


[0360]

[0361] 5-티오모르폴리노피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0362]

[0363] *tert*-부틸 (4R)-5-(6-니트로-3-피리딜)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

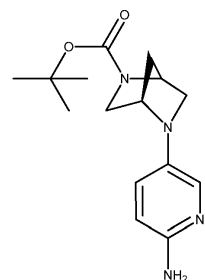


[0364]

[0365] *tert*-부틸 (4R)-5-(6-니트로-3-피리딜)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

[0366]

[0367] *tert*-부틸 (4R)-5-(6-아미노-3-피리딜)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

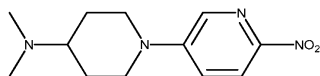


[0368]

[0369] *tert*-부틸 (4R)-5-(6-아미노-3-피리딜)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (d, *J*=31.91 Hz, 11 H) 1.83 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 4.30 (d, 2H) 5.08 (s, 2 H) 6.35 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.77 - 6.91 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H). LCMS (ESI) 291 (M + H).

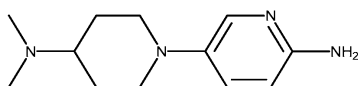
**N,N-디메틸-1-(6-니트로-3-피리딜)피페리딘-4-아민**



N,N-디메틸-1-(6-니트로-3-피리딜)피페리딘-4-아민을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.33 (m, 1 H) 2.92 - 3.04 (m, 2 H) 4.03 (d, *J*=13.76 Hz, 2 H) 7.42 (dd, *J*=9.22, 3.07 Hz, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.21 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H).

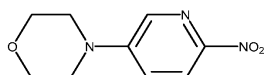
**5-[4-(디메틸아미노)-1-피페리딜]피리딘-2-아민**



5-[4-(디메틸아미노)-1-피페리딜]피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

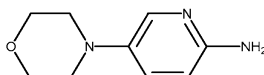
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.11 - 2.22 (s, 6 H) 3.17 - 3.36 (m, 4 H) 5.19 - 5.38 (s, 2 H) 6.34 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.10 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

**4-(6-니트로-3-피리딜)모르폴린**



4-(6-니트로-3-피리딜)모르폴린을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜] 피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

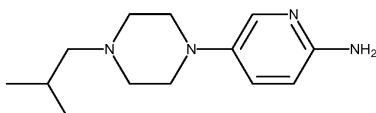
**5-모르폴리노피리딘-2-아민**



5-모르폴리노피리딘-2-아민을 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 2.91 - 3.00 (m, 4 H) 3.76 - 3.84 (m, 4 H) 4.19 (br. s., 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H).

**5-(4-이소부틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민**

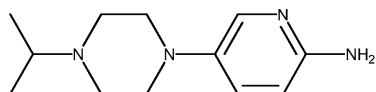


[0388] 1-이소부틸-4-(6-니트로-3-피리딜)피페라진을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성한 다음 이를 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 5-(4-이소부틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.73 Hz, 6 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 2.10 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 2.46 - 2.58 (m, 4 H) 2.97 - 3.07 (m, 4 H) 4.12 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 235 (M + H).

[0389]

[0390] 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민



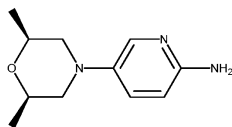
[0391]

[0392] 1-이소프로필-4-(6-니트로-3-피리딜)피페라진을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성한 다음 이를 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 2.59 - 2.75 (m, 5 H) 2.97 - 3.10 (m, 4 H) 4.13 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.15 (dd, *J*=9.08, 2.93 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

[0393]

[0394] 5-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리딘-2-아민



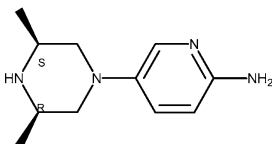
[0395]

[0396] (2*S*,6*R*)-2,6-디메틸-4-(6-니트로-3-피리딜)모르폴린을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성한 다음 이를 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 5-[(2*R*,6*S*)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]피리딘-2-아민으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 208 (M + H).

[0397]

[0398] 5-[(3*R*,5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-아민



[0399]

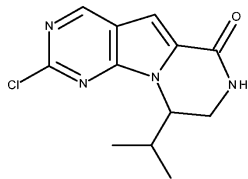
[0400] (3*S*,5*R*)-3,5-디메틸-1-(6-니트로-3-피리딜)피페라진을 2-니트로-5-[4-(1-피페리딜)-1-피페리딜]피리딘의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 합성한 다음 이를 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 방식으로 5-[(3*R*,5*S*)-3,5-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-아민으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 1.09 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 2.20 (t, *J*=10.83 Hz, 2 H) 2.95 - 3.08 (m, 2 H) 3.23 (dd, *J*=11.71, 2.05 Hz, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 207 (M + H).

[0401]

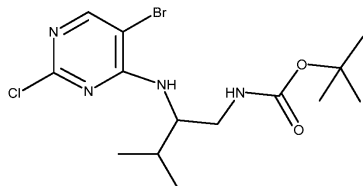


[0402] 중간체 1A:



[0403]

[0404] tert-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트



[0405]

[0406] 에탄올 (100 mL) 중 중간체 A의 용액을 압력 bomb(중에서 10% Pd/C (0.7 g)를 사용하여 수소 30 psi하에 7 시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트<sup>TM</sup> 통해 여과시킨 후, 유기 층을 진공하에 농축시켜 tert-부틸 N-(2-아미노-3-메틸-부틸) 카르바메이트 (3.8 g)를 수득하였다.

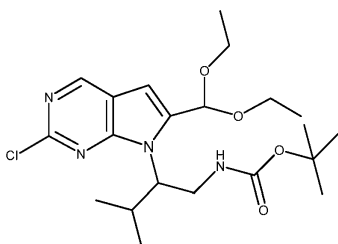
[0407] 에탄올 (100 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 7.11 g (0.0312 mole)의 용액에 디이소프로필에틸 아민 5.45 mL (1.0 eq) 및 tert-부틸 N-(2-아미노-3-메틸-부틸) 카르바메이트 6.31 g (0.0312 mole)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시킨 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 30%)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

0.77 - 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 0.87 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.31 - 1.39 (m, 9 H) 1.82 - 1.93 (m, 1 H) 2.94 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 3.98 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

[0408]

[0409] tert-부틸 N-[2-[2-클로로-6-(디에톡시메틸)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-부틸]카르바메이트



[0410]

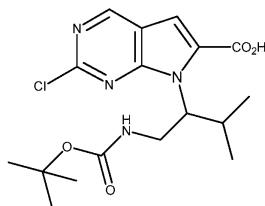
[0411] tert-부틸 N-[2-[2-클로로-6-(디에톡시메틸)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-부틸]카르바메이트를, tert-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트를 tert-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]에틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 같이 소노가시라 (Sonogashira) 조건에 적용시킨 후 tert-부틸 N-[2-[2-클로로-6-(디에톡시메틸)피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]에틸]카르바메이트의 합성에 기재된 바와 같이 TBAF로 후속 처리하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600

MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.21 - 1.26 (m, 12 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.43 - 3.78 (m, 6 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.71 - 6.78 (m, 1 H) 8.87 (s, 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

[0412]

[0413] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0414]

[0415] THF 중 *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]에틸]카르바메이트의 용액에 TBAF를 첨가하고 내용물을 3시간 동안 환류시켰다. 그 다음 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고 유기 층이 분리되고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 당해 조 반응물에 아세트산/물 (9:1)을 첨가한 다음 내용물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 진공하에 농축시킨 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 에틸 아세테이트를 이어서 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 이렇게 수득된 조 반응 생성물을 DMF 중에 용해시키고, 옥손을 이어서 첨가하고 내용물을 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 반응 혼합물을 셀라이트<sup>TM</sup>를 통해 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 100%)를 사용하여 실리카겔 상에서 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피하여 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.85 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.52 (s, 9 H) 1.99 - 2.23

(m, 1 H) 3.98 (dd, *J*=14.05, 3.51 Hz, 1 H) 4.47 - 4.71 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H).

LCMS (ESI) 383 (M + H).

[0416]

[0417] 중간체 1A

[0418] DCM (1.5 mL) 중 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 0.050 g (0.00013 mole)에 DIC (32.7 mg) 및 DMAP (10 mg)를 첨가하였다. 내용물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서 트리플루오로아세트산 (0.4 mL)을 첨가하고 추가의 30분 동안 교반을 계속하였다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가하여 과량의 산을 중화시킨 후, 에틸 아세테이트를 이어서 첨가하고 유기 층이 분리되고, 황산마그네슘을 사용하여 건조시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 100%)를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 중간체 1A를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

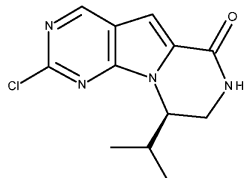
ppm 0.72 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 3.57 (dd,

*J*=13.18, 4.98 Hz, 1 H) 3.72 (dd, *J*=13.61, 4.25 Hz, 1 H) 4.53 (dd, *J*=8.05, 3.95 Hz, 1 H) 7.20

(s, 1 H) 8.34 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

[0419]

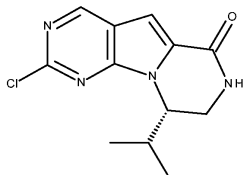
[0420] 중간체 1B:



[0421]

[0422] 중간체 C를 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 중간체 *tert*-부틸 N-[(2R)-2-아미노-3-메틸-부틸]카르바메이트를 수득한 다음, 이를 중간체 1A에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘으로 처리하여 중간체 1B를 수득하였다. 분석 데이터는 라세미체 (중간체 1A)에 관해 보고된 것과 일치하였다.

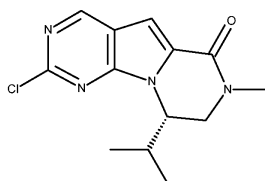
[0423] **중간체 1C:**



[0424]

[0425] 중간체 D를 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 중간체 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-아미노-3-메틸-부틸]카르바메이트를 수득한 다음, 이를 중간체 1A에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘으로 처리하여 중간체 1C를 수득하였다. 분석 데이터 (NMR 및 LCMS)는 라세미체 (중간체 1A)에 관해 보고된 것과 일치하였다.

[0426] **중간체 1CA:**



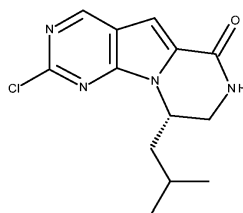
[0427]

[0428] DMF (3 mL) 중 중간체 1A (80 mg, 0.00030 mole)의 용액에 오일 (40 mg) 중 수소화나트륨의 60% 분산액을 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 메틸 요오다이드 (37  $\mu$ L, 2eq)를 첨가하였다. 내용물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub>에 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 진공하에 농축시켜 중간체 1AA를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.74 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 0.91 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 2.04 - 2.20 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.69 (dd, *J*=13.76, 1.17 Hz, 1 H) 3.96 (dd, *J*=13.76, 4.68 Hz, 1 H) 4.58 (dd, *J*=7.32, 3.51 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

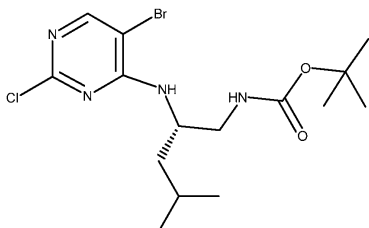
[0429]

[0430] **중간체 1D**



[0431]

[0432] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트



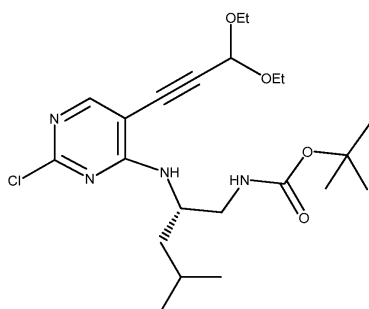
[0433]

[0434] 중간체 G를 압력 범 중에서 50 psi에서 수소의 블랭킷 하에 에탄올 중 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-아미노-4-메틸-펜틸]카르바메이트를 수득한 다음 이를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘과 반응시켜 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -

*d*) δ ppm 0.91 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 0.94 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.32 - 1.51 (m, 11 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 3.28 (t, *J*=5.86 Hz, 2 H) 4.21 - 4.42 (m, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 5.84 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M + H).

[0435]



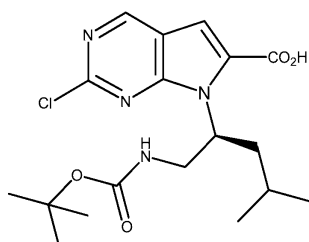
[0436]

[0437]

질소하에 톨루엔 (36 mL) 및 트리에틸 아민 (7.2 mL) 중 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트 5.0 g (12.3 mmole)의 용액에, 3,3-디에톡시프로프-1-인 2.8 mL (19.7 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 1.1g (1.23 mmole), 및 트리페닐아르신 3.8 g (12.3 mmole)을 첨가하였다. 내용물을 24시간 동안 70도로 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 셀라이트<sup>TM</sup>를 통해 여과시킨 다음 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (0 내지 30%)를 사용하는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민을 수득하였다.

[0438]

LCMS (ESI) 455 (M + H).



[0439]

[0440]

7-[(1S)-1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-3-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

0.88 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 1.49 - 1.54 (m, 1 H) 1.56 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 3.98 (dd, *J*=13.91, 3.07 Hz, 1 H) 3.76 (dd, *J*=13.31, 4.13 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=14.05 Hz, 1 H) 4.90 (t, *J*=7.17 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (M + H) 397.

[0441]

[0442]

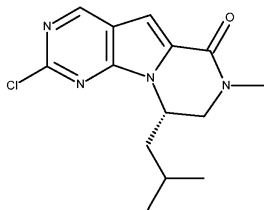
중간체 1D를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 (d, *J*=6.73 Hz, 3

H) 0.97 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.48 - 1.65 (m, 2 H) 3.40 (dd, *J*=13.32, 5.42 Hz, 1 H) 3.76 (dd, *J*=13.47, 4.10 Hz, 1 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.34 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

[0443]

[0444] 중간체 1DA:



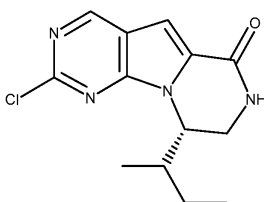
[0445]

[0446] 중간체 1DA를 1CA에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.82 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H)  
1.37 - 1.68 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.56 (d, *J*=13.47 Hz, 1 H) 4.00 (dd, *J*=13.32, 4.25 Hz, 1 H)  
4.82 - 4.94 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H). LCMS (ESI) 293 (M + H)

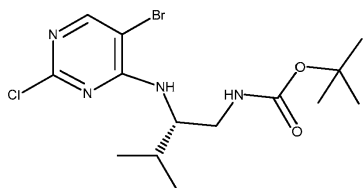
[0447]

[0448] 중간체 1E:



[0449]

[0450] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-펜틸]카르바메이트



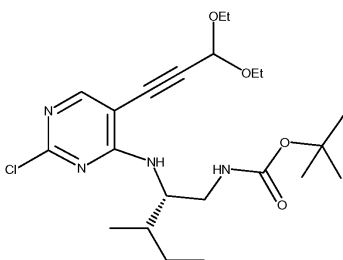
[0451]

[0452] 중간체 I를 압력 용기 중에서 50 psi에서 수소하에 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-아미노-3-메틸-펜틸]카르바메이트를 수득한 다음 이를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘과 반응시켜 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-펜틸]카르바메이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 6 H) 1.11 - 1.20 (m, 1 H) 1.34 (s, 9 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 5.92 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407.

[0453]

[0454] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-3-메틸-펜틸]카르바메이트



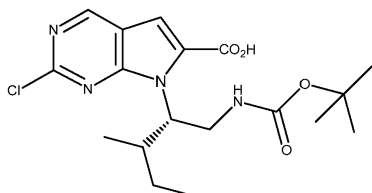
[0455]

[0456] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-3-메틸-펜틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사

용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.76 - 0.89 (m, 6 H) 1.03 (q,  $J=7.22$  Hz, 3 H) 1.10 - 1.17 (m, 3 H) 1.25 - 1.42 (m, 11 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 3.35 - 3.47 (m, 4 H) 3.51 - 3.73 (m, 2 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 5.52 - 5.56 (m, 1 H) 6.76 - 7.03 (m, 2 H) 8.12 - 8.23 (m, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

7-[(1S)-1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



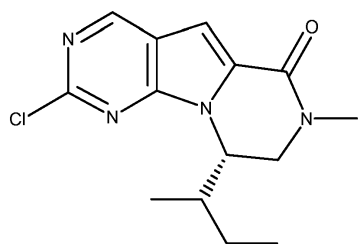
7-[(1S)-1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.80 (t,  $J=7.47$  Hz, 3 H) 0.86 (d,  $J=7.03$  Hz, 3 H) 1.06 - 1.30 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.79 - 1.96 (m, 1 H) 3.95 (dd,  $J=14.05$ , 3.22 Hz, 1 H) 4.52 (d,  $J=14.35$  Hz, 1 H) 4.61 - 4.73 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 397 (M + H).

중간체 1E를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H) 0.89 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.00 - 1.12 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 3.55 (dd,  $J=13.91$ , 4.83 Hz, 1 H) 3.70 (dd,  $J=13.61$ , 4.25 Hz, 1 H) 4.57 (dd,  $J=7.91$ , 4.10 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.31 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

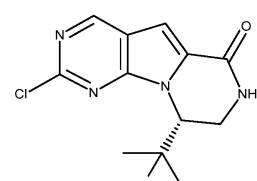
중간체 1EA:



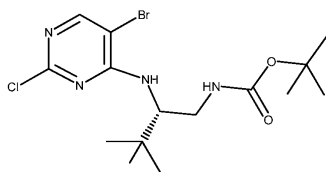
중간체 1EA를 중간체 1CA와 유사한 방식으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.77 (t,  $J=7.47$  Hz, 3 H) 0.84 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.07 - 1.16 (m, 2 H) 1.82 - 1.95 (m, 1 H) 3.03 (s, 3 H) 3.68 (d,  $J=13.76$  Hz, 1 H) 3.96 (dd,  $J=13.76$ , 4.39 Hz, 1 H) 4.59 - 4.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 293 (M + H).

중간체 1F



[0470] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트

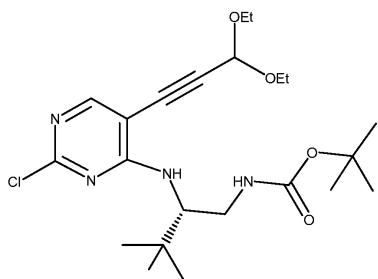


[0471]

[0472] 중간체 J를 압력 용기 중에서 50 psi에서 수소하에 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트를 수득한 다음 이를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘과 반응시켜 *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트를 수득하였다.

[0473] LCMS (ESI) 407 (M + H).

[0474] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트

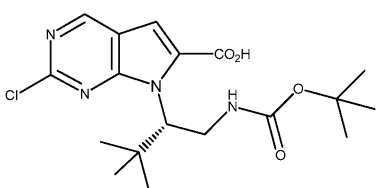


[0475]

[0476] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-3,3-디메틸-부틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

[0477] LCMS (ESI) 455 (M + H).

[0478] 7-[(1S)-1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2,2-디메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0479]

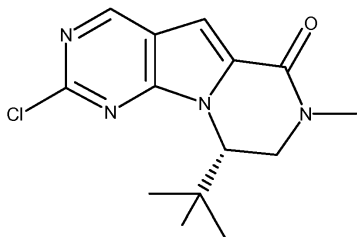
[0480] 7-[(1S)-1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2,2-디메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

[0481] LCMS (ESI) 397 (M + H).

[0482] 중간체 1F를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

[0483] LCMS (ESI) 279 (M + H).

[0484] 중간체 1FA

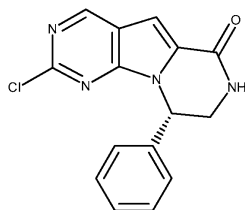


[0485]

[0486] 중간체 1FA를 중간체 1CA에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

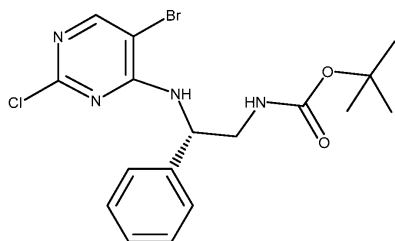
[0487] LCMS (ESI) 293 (M + H).

[0488] 중간체 1G



[0489]

[0490] tert-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-2-페닐-에틸]카르바메이트



[0491]

[0492] 중간체 J를 압력 용기 중에서 50 psi에서 수소하에 10% Pd/C를 사용하여 수소화하여 tert-부틸 N-[(2S)-2-아미노-2-페닐-에틸]카르바메이트를 수득한 다음 이를 tert-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘과 반응시켜 tert-부틸 N-[(2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-2-페닐-에틸]카르바메이트를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

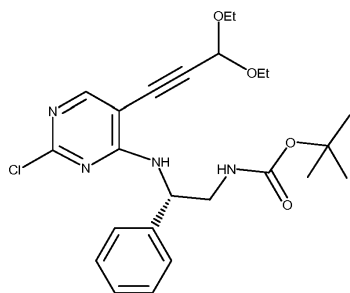
DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 3.29 - 3.50 (m, 2 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 7.10 (t, *J*=5.27 Hz, 1

H) 7.21 (t, *J*=6.88 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 4 H) 7.89 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H).

LCMS (ESI) 427 (M + H).

[0493]

[0494] tert-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-2-페닐-에틸]카르바메이트



[0495]

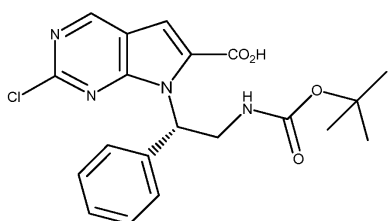


[0496] *tert*-부틸 N-[(2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-2-페닐-에틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (t, *J*=7.03 Hz, 6 H) 1.32 (s, 9 H) 3.39 (s, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 5.17 - 5.26 (m, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 4 H) 7.90 (d, *J*=7.61 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M + H).

[0497]

[0498] 7-[(1S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1-페닐-에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산



[0499]

[0500] 7-[(1S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1-페닐-에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

[0501] LCMS (ESI) 417 (M + H).

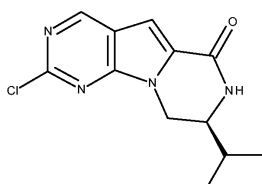
[0502] 중간체 1G

[0503] 중간체 1G를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 4.13 (dd, *J*=13.47, 4.39 Hz, 1 H) 6.07 (d, *J*=3.81 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 299 (M + H).

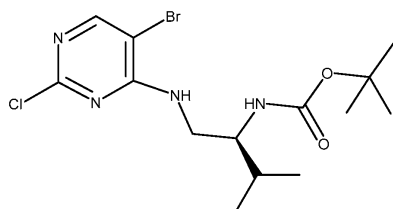
[0504]

[0505] 중간체 1H



[0506]

[0507] *tert*-부틸 N-[(1S)-1-[[5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일]아미노]메틸]-2-메틸-프로필]카르바메이트

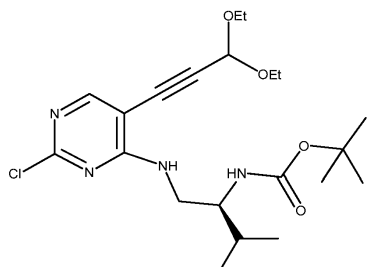


[0508]

[0509] *tert*-부틸 N-[(1S)-1-[[5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일]아미노]메틸]-2-메틸-프로필]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-2-[[5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일]아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 중간체 E를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.95 - 1.02 (m, 6 H) 1.35 - 1.45 (m, 9 H) 1.75 - 1.90 (m, 1 H) 3.35 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 4.56 (d, *J*=8.49 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

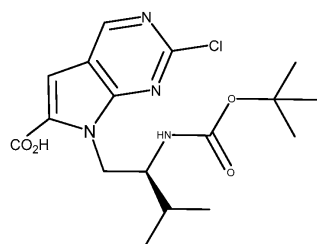
*tert*-부틸 N-[(1*S*)-1-[[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]메틸]-2-메틸-프로필]카르바메이트



*tert*-부틸 N-[(1*S*)-1-[[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]메틸]-2-메틸-프로필]카르바메이트를 (2*S*)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.90 - 1.00 (m, 6 H) 1.18 - 1.25 (m, 6 H) 1.34 - 1.36 (m, 9 H) 1.69 - 1.90 (m, 1 H) 3.34 - 3.82 (m, 6 H) 4.53 - 4.77 (m, 1 H) 5.45 - 5.55 (m, 1 H) 6.37 (dd, *J*=15.37, 6.59 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

7-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산



7-[(2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

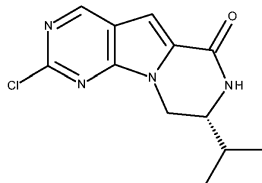
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.90 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 0.96 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 1.55 - 1.66 (m, 10 H) 4.14 (dd, *J*=13.61, 3.95 Hz, 1 H) 4.52 - 4.63 (m, 1 H) 4.84 (dd, *J*=13.61, 1.32 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H). LCMS (ESI) 383 (M + H).

중간체 H

중간체 1H를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

LCMS (ESI) 265 (M + H).

[0522] 중간체 1I



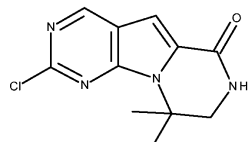
[0523]

[0524] 중간체 1I를, 출발 물질로서 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 중간체 F를 사용하고, 중간체 1H에 관한 합성 단계의 유사한 순서에 따라 합성하였다. 분석 데이터는 그의 거울상체 (중간체 1H)에 관해 기재된 것과 일치하였다.

1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.88 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 1.73 - 1.86 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 2 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

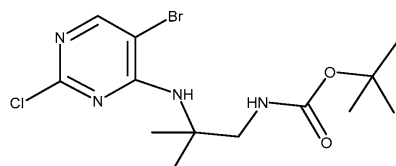
[0525]

[0526] 중간체 1J



[0527]

[0528] *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-2-메틸-프로필]카르바메이트

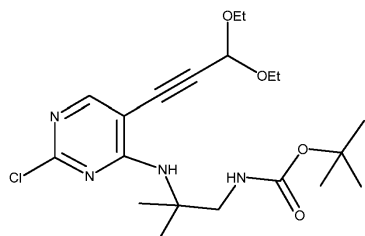


[0529]

[0530] *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-2-메틸-프로필]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 *tert*-부틸 N-(2-아미노-2-메틸-프로필)카르바메이트를 사용하여 합성하였다.

[0531] LCMS (ESI) 379 (M + H).

[0532] *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-2-메틸-프로필]카르바메이트



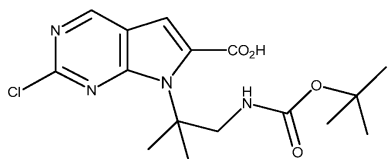
[0533]

[0534] *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-2-메틸-프로필]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 6 H) 1.31 - 1.45 (m, 15 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.51 - 3.76 (m, 4 H) 5.60 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.33 (t, *J*=6.44 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H). LCMS (ESI) 427 (M + H).

[0535]

[0536] 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1,1-디메틸-에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0537]

[0538] 7-[2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-1,1-디메틸-에틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.73 (s, 6 H) 4.06 (s, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 9.23 (s, 1H). LCMS (ESI) 369 (M + H).

[0539]

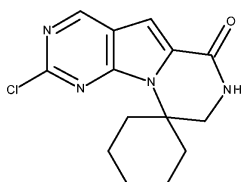
[0540] 중간체 1J

[0541] 중간체 1J를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.73 (s, 6 H) 3.50 (d, *J*=2.93 Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 8.46 - 8.55 (m, 1 H) 9.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 251 (M + H).

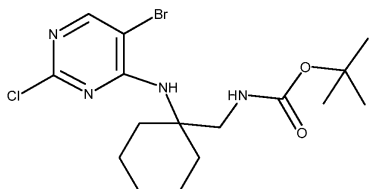
[0542]

[0543] 중간체 1K



[0544]

[0545] *tert*-부틸 N-[[1-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실]메틸]카르바메이트



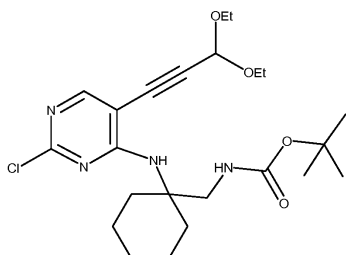
[0546]

[0547] *tert*-부틸 N-[[1-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로헥실]메틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 중간체 K를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 - 1.54 (m, 17 H) 2.23 (d, *J*=14.35 Hz, 2 H) 3.36 (d, *J*=6.44 Hz, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

[0548]

[0549] *tert*-부틸 N-[[1-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로헥실]메틸]카르바메이트



[0550]

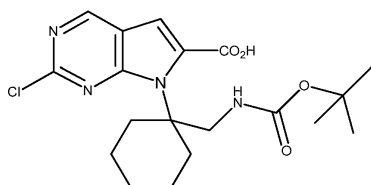
[0551] *tert*-부틸 N-[[1-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로헥실]메틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

1.08 - 1.16 (m, 6 H) 1.17 - 1.54 (m, 17 H) 2.13 (br. s., 2 H) 3.36 (d, *J*=6.73 Hz, 2 H) 3.50 - 3.69 (m, 4 H) 5.72 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.72 (br. s., 1H) 8.17 (s, 1 H). LCMS (ESI) 467 (M + H).

[0552]

[0553] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]시클로헥실]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산



[0554]

[0555] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]시클로헥실]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.37 -

1.54 (m, 13 H) 1.75 (br. s., 4 H) 2.74 (br. s., 2 H) 3.78 - 3.84 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H)

[0556]

8.23 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 409 (M + H).

[0557]

중간체 K

[0558]

중간체 1K를 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.28 (br. s., 2 H) 1.42

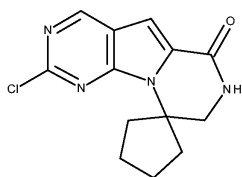
(br. s., 2 H) 1.70 (br. s., 4 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.69 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 8.41 (br.

[0559]

s., 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS 291 (M + H).

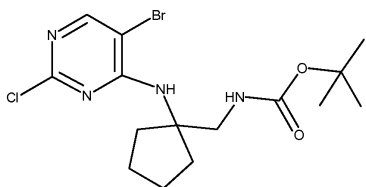
[0560]

중간체 1L



[0561]

[0562] *tert*-부틸 N-[[1-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로펜틸]메틸]카르바메이트



[0563]

[0564] *tert*-부틸 N-[[1-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로펜틸]메틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 중간체 L을 사용하여 합성하였다.

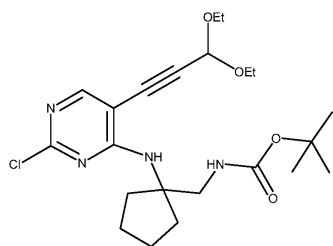
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.34 (s, 9 H)

1.50 - 1.58 (m, 2 H) 1.63 - 1.78 (m, 4 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 3.25 (d, *J*=6.15 Hz, 2 H) 6.71

[0565]

(s, 1 H) 7.18 (t, *J*=6.29 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

[0566] *tert*-부틸 N-[[1-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로펜틸]메틸]카르바메이트

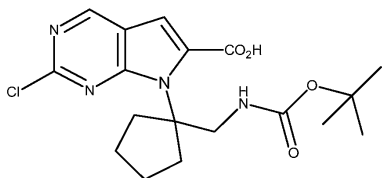


[0567]

[0568] *tert*-부틸 N-[[1-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로펜틸]메틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

[0569] LCMS (ESI) 453 (M + H).

[0570] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]시클로펜틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산



[0571]

[0572] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]시클로펜틸]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-에틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 1.74 (br. s., 2 H) 1.88 (br. s., 2 H) 2.04 (br. s., 2 H) 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 395 (M + H).

[0573]

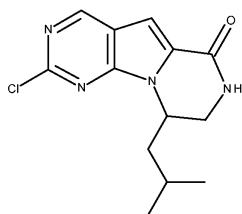
[0574] 중간체 1L

[0575] 중간체 1L을 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.72 (br. s., 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (d, *J*=3.81 Hz, 2 H) 2.40 (br. s., 2 H) 3.48 (d, *J*=2.34 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 277 (M + H).

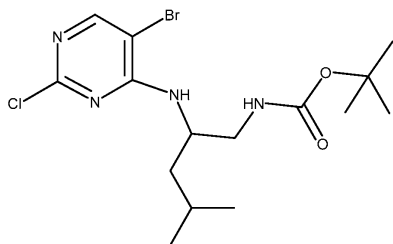
[0576]

[0577] 중간체 1M



[0578]

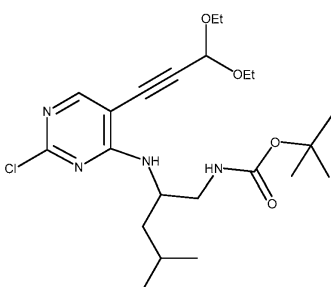
[0579] tert-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트



[0580]

[0581] *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 관해 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 및 중간체 B를 사용하여 합성하였다. 분석 데이터는 L-거울상이성질체에 관해 기재된 것과 일치하였다.

[0582] tert-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트



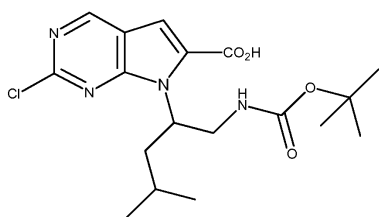
[0583]

[0584] *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]-4-메틸-펜틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]에틸]카르바메이트의 합성에서 사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

1H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  ppm 1.21 – 1.31 (m, 12 H) 1.38 – 1.46 (m, 11 H) 1.70 (m, 1H) 3.24 (m, 2 H) 3.65 – 3.82 (m, 4 H) 4.86 (br s., 1H), 5.65 (s, 1 H) 5.85 (br s., 1H) 6.94 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

[0585]

[0586] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-3-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산



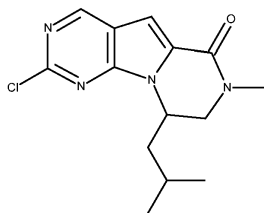
[0587]

[0588] 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-3-메틸-부틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다. 분석 데이터는 L-이성질체에 관해 기재된 것과 일치하였다.

[0589] 중간체 1M

[0590] 중간체 1M은 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다. 분석 데이터는 L-이성질체에 관해 기재된 것과 일치하였다.

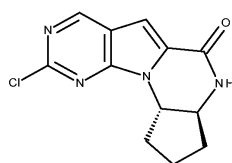
[0591] 중간체 1MA



[0592]

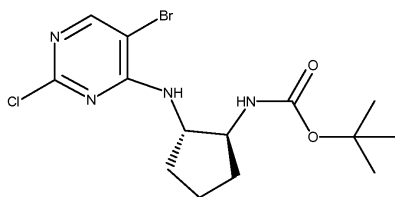
[0593] DMF (3.0 mL) 중 중간체 1M (100 mg, 0.00024 mole)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액), (27.6 mg, 3 eq)을 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, 메틸 요오다이드 (30, 2 eq)를 첨가하였다. 내용물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 포화  $\text{NaHCO}_3$  첨가 후, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기 층을 분리시킨 후 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하에 농축시켜 중간체 1MA를 수득하였다. 분석 데이터는 중간체 1DA와 유사하였다.

[0594] 중간체 1N



[0595]

[0596] *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로펜틸]카르바메이트



[0597]

[0598] *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]시클로펜틸]카르바메이트를, *tert*-부틸 N-[2-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-부틸]카르바메이트에 기재된 바와 유사한 반응 조건을 사용하여 *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-아미노시클로펜틸]카르바메이트를 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘으로 처리하여 합성하였다.

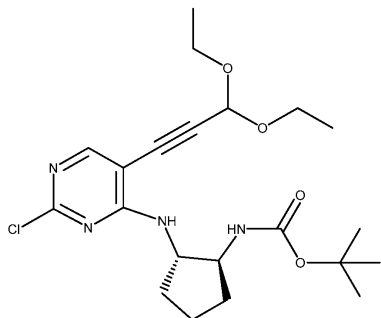
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.27 (s, 9 H)

1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 2 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.96 - 2.01 (m, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 4.03 - 4.09 (m, 1 H) 6.91 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.41 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H).

LCMS (ESI) 391 (M + H).

[0599]

[0600] *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로펜틸]카르바메이트



[0601]

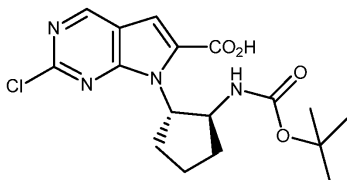
[0602] *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-[[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]아미노]시클로펜틸]카르바메이트를 (2S)-N2-[2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-인일)피리미딘-4-일]-4-메틸-펜탄-1,2-디아민의 합성에서



사용된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.13 (t, 6 H) 1.28 (s, 9 H) 1.42 - 1.52 (m, 2 H) 1.58 - 1.65 (m, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 2 H) 3.63 - 3.71 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.96 (d, *J*=7.90 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 439 (M + H).

7-[(1*S*,2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)시클로펜틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산



7-[(1*S*,2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)시클로펜틸]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산을 7-[1-[(*tert*-부톡시카르보닐아미노)메틸]-2-메틸-프로필]-2-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.41 - 1.52 (m, 9 H) 1.55 - 1.68 (m, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 2 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.26 - 2.35 (m, 1 H) 2.71 - 2.89 (m, 1 H) 4.01 - 4.16 (m, 1 H) 4.28 - 4.45 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 381 (M + H).

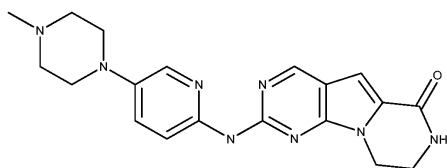
중간체 1N

중간체 1N을 중간체 1A에 관해 기재된 것과 유사한 합성 순서를 사용하여 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

### 실시예 3 - 실시예 화합물

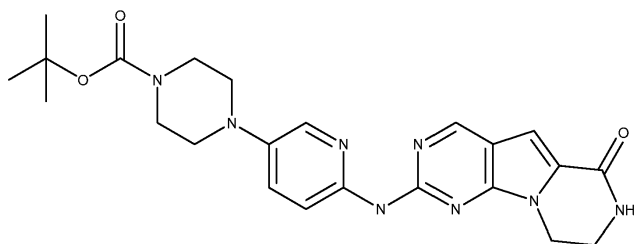
#### 화합물 1



질소하에 디옥산 (2.0 mL) 중 0.050 g (0.225 mmole) 클로로 트리시클릭락탐에 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 0.052 g (1.2 eq, 0.270 mmole)을 첨가한 후 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18.5 mg), BINAP (25 mg) 및 나트륨-*tert*-부톡시드 (31 mg, 0.324 mmole)를 첨가하였다. 플라스크의 내용물을 10분 동안 탈기시킨 다음 12시간 동안 100도로 가열하였다. 조 반응물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 DCM/MeOH (0 내지 15%)로 용리시켜 목적 생성물 (26 mg)을 수득하였다. DCM/MeOH (10%) 중에 용해시킨 당해 화합물에 iso-프로판올 (2 eq) 중 3N HCl를 첨가하고 밤새 교반하였다. 진공하에 농축시켜 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 11.13 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (br m 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (brm, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.79 (s, 3H). LCMS (ESI) 379 (M + H)

[0616] **화합물 2**

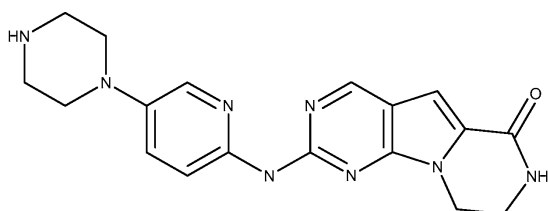


[0617]

[0618] 질소하에 디옥산 3.5 mL 중 클로로 트리시클릭락탐 0.075 g (0.338 mmole)에 *tert*-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트 0.098 g (1.05 eq)을 첨가한 후 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg) 및 BINAP (36 mg) 및 나트륨-*tert*-부톡시드 (45 mg)를 첨가하였다. 내용물을 11시간 동안 환류시켰다. 조 반응물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 DCM/MeOH (0 내지 10%)로 용리시켜 목적 생성물 (32 mg)을 수득하였다.

[0619]

[0620] **화합물 3**

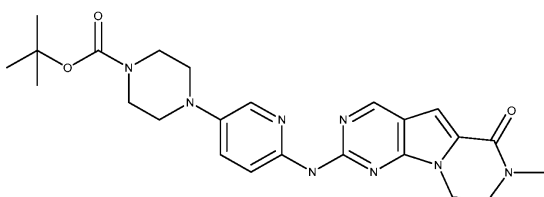


[0621]

[0622] 10% DCM/MeOH 중 화합물 2 (23 mg)의 용액에 *iso*-프로판올 중 HCl 3M 용액 10 mL을 첨가하였다. 내용물을 16시간 동안 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0623]

[0624] **화합물 4**



[0625]

[0626] 질소하에 디옥산 3.5 mL 중 클로로-N-메틸트리시클릭 아미드 0.080 g (0.338 mmole)에 *tert*-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페라진-1-카르복실레이트 0.102 g (1.1 eq)을 첨가한 후 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg), BINAP (36 mg) 및 나트륨-*tert*-부톡시드 (45 mg)를 첨가하였다. 내용물을 11시간 동안 환류시켰다. 조 생성물을 디클로로메탄/메탄올 (0 내지 5%)의 용리액으로 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 목적 생성물 (44 mg)을 수득하였다.

[0627]

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.48 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H)

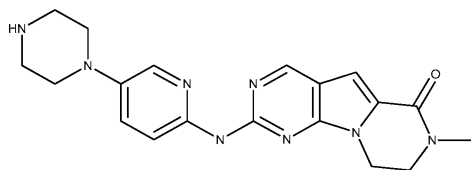
<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO)

9.01 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.25 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H)

<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (m, 1H),

8.02 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LCMS (ESI) 479 (M + H)

[0628] 화합물 5

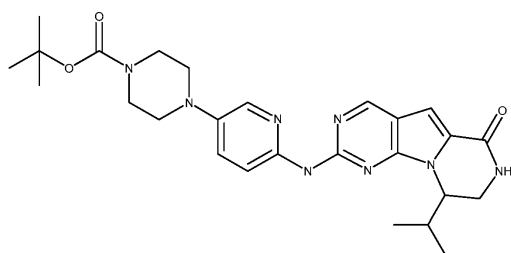


[0629]

[0630] 32 mg의 화합물 4에 이소프로판올 중 3N HCL 10 mL를 첨가하고 내용물을 실온에서 16시간 동안 밤새 교반하였다. 농축시켜 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

[0631]

[0632] 화합물 6

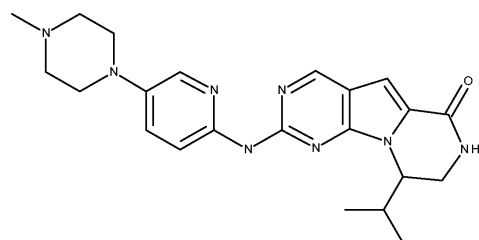


[0633]

[0634] 화합물 6을 화합물 2에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하였다.

[0635]

[0636] 화합물 7



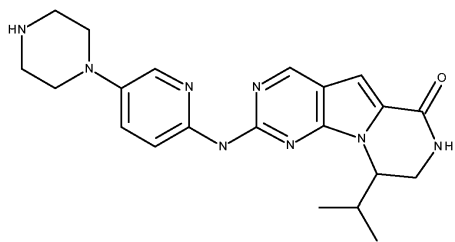
[0637]

[0638] 화합물 7을 화합물 1에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

[0639]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.86 (m, 3 H) 0.96 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.37 - 3.79 (m, 8 H) 4.00 (dd, *J*=13.61, 4.54 Hz, 2 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.58 - 7.71 (m, 1 H) 7.99 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.41 (br. s., 2 H) 11.76 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 421 (M + H).

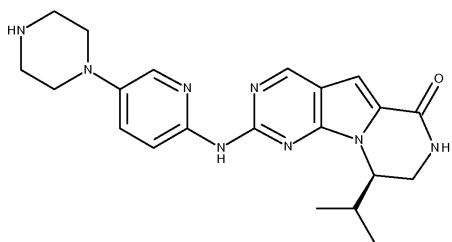
[0640] 화합물 8



[0641]

[0642] 화합물 8을 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다. 특성 데이터 (NMR 및 LCMS)는 화합물 9에 관해 보고된 것과 일치하였다.

[0643] 화합물 9



[0644]

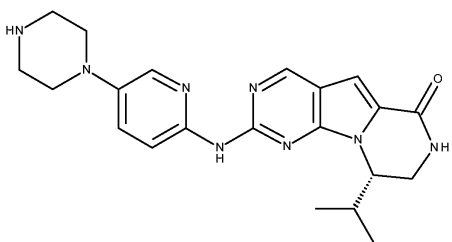
[0645] 화합물 9를 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.79 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.01 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 2.18 (dd, *J*=14.49, 7.17 Hz, 1 H) 3.18 - 3.84 (m, 10 H) 4.53 - 4.71 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H) 8.35 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.46 (s, 2 H) 11.80 (s, 1 H) LCMS (ESI) 407 (M+H).

[0646]

[0647] 화합물 10



[0648]

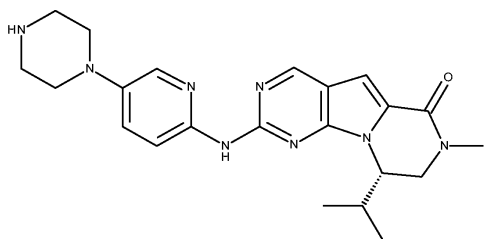
[0649] 화합물 10을 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 (d, *J*=7.03 Hz, 3 H) 0.99 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.18 - 3.81 (m, 10 H) 4.54 - 4.69 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.63 (d, *J*=9.08 Hz, 1 H) 7.99 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.43 (s, 2 H) 11.77 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M+H).

[0650]

[0651] 화합물 11

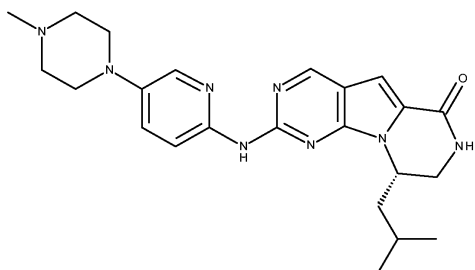


[0652]

[0653] 화합물 11을 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

[0654]

[0655] 화합물 12

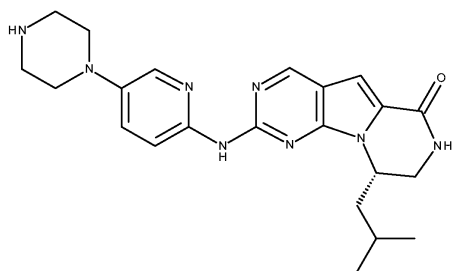


[0656]

[0657] 화합물 12를 화합물 1에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

[0658]

[0659] 화합물 13



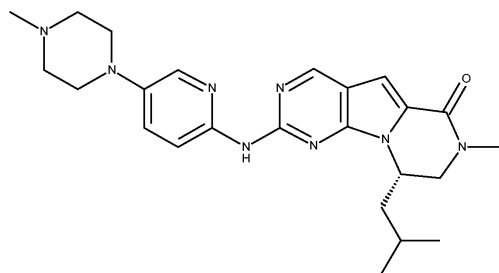
[0660]

[0661] 화합물 13을 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

[0662]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.87 (d, *J*=6.15 Hz, 3 H) 0.94 (d, *J*=6.15 Hz, 3 H) 1.57 (d, *J*=84.61 Hz, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.13 - 3.55 (m, 8 H) 3.69 (d, *J*=78.17 Hz, 2 H) 4.90 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.63 - 7.85 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 9.20 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

[0663] 화합물 14



[0664]

[0665] 화합물 14를 화합물 1에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

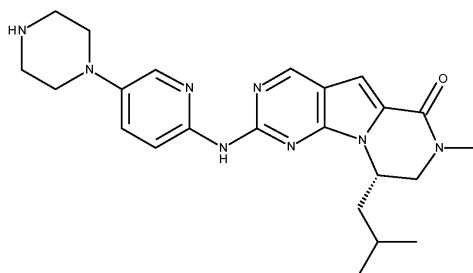
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-

*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.85 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 0.95 (d, *J*=6.44 Hz, 3 H) 1.43 - 1.70 (m, 3 H) 2.78 (d, *J*=2.93 Hz, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.24 - 3.84 (m, 8 H) 4.01 (d, *J*=9.66 Hz, 2 H) 4.89 - 5.01 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 10.96 - 11.55 (m, 2 H).

LCMS (ESI) 449 (M+H).

[0666]

[0667] 화합물 15



[0668]

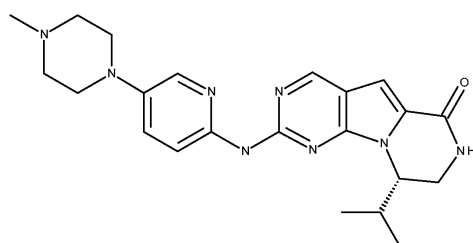
[0669] 화합물 15를 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 실험 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.83 - 0.88 (d, *J*=6.15 Hz, 3 H) 0.95 (d, *J*=6.15 Hz, 3 H) 1.40 - 1.71 (m, 3 H) 3.28 - 3.83 (m, 8 H) 4.00 (d, *J*=3.22 Hz, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.68 (d, *J*=9.66 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.40 (s, 2 H) 11.59 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

[0670]

[0671] 화합물 16



[0672]

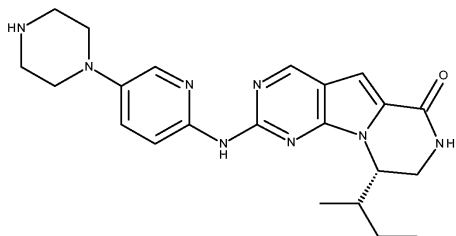
[0673] 중간체 1E 0.060 g (0.205 mmole)에 5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 35.42 mg (0.9 eq)을 첨가한 후 1,4-디옥산 (3 mL)을 첨가하였다. 질소로 탈기시킨 후, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (12 mg), BINAP (16 mg) 및 나트륨 *tert*-부톡사이드 (24 mg)를 첨가하였다. 그 다음 내용물을 3시간 동안 CEM 디스크버리 마이크로파에서 90도로 가열하였다. 그 다음 반응물을 실리카겔 칼럼 상에 로딩하고 DCM/MeOH (0 내지 15%)로 용리시켜 정제하여 화합물 16을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 (t, *J*=7.47 Hz, 3 H) 0.91 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.04 - 1.20 (m, 2 H) 1.80 - 1.98 (m, 1 H) 2.77 (d, *J*=3.81 Hz, 3 H) 2.94 - 3.90 (m, 10 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 7.06 - 7.23 (m, 2 H) 7.56 - 7.75 (m, 1 H) 7.90 - 8.12 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.98 - 11.74 (m, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M + H).

[0674]

[0675]

#### 화합물 17



[0676]

[0677]

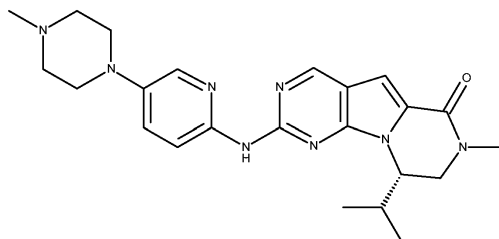
화합물 17을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 (deblocking) 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 0.90 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.07 - 1.15 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 3.17 - 3.75 (m, 10 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.28 (d, *J*=4.10 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.39 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

[0678]

[0679]

#### 화합물 18



[0680]

[0681]

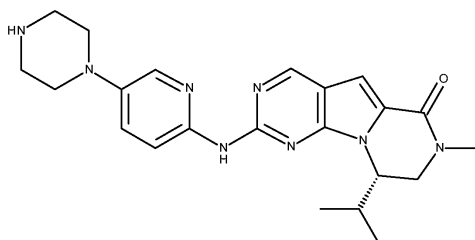
화합물 18을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.78 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 0.86 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.13 - 1.21 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.77 (d, *J*=4.39 Hz, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.11 - 3.84 (m, 8 H) 3.98 (dd, *J*=13.61, 4.25 Hz, 2 H) 4.66 - 4.74 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 11.66 (s, 1 H). LCMS (ESI) 449 (M+H).

[0682]

[0683]

#### 화합물 19



[0684]

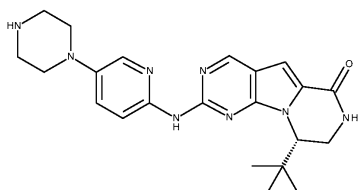
[0685]

화합물 19를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.78 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) 0.85 (d, *J*=6.73 Hz, 3 H) 1.10 - 1.27 (m, 2 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.28 - 3.77 (m, 8 H) 3.97 (dd, *J*=13.91, 4.54 Hz, 2 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 1 H) 7.62 - 7.75 (m, 1 H) 7.94 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 7.97 - 8.08 (m, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.29 (s, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

[0686]

[0687]

**화합물 20**

[0688]

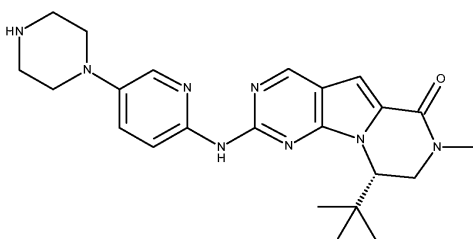
[0689]

화합물 20을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.96 (s, 9 H) 3.15 - 3.87 (m, 10 H) 4.42 - 4.53 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.11 - 8.21 (m, 1 H) 8.79 - 8.98 (m, 2 H) 9.25 (s, 2 H) 9.88 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

[0690]

[0691]

**화합물 21**

[0692]

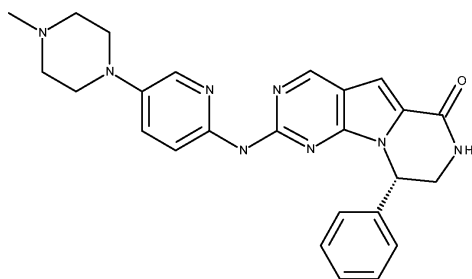
[0693]

화합물 21을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.95 (s, 9 H) 2.79 (d, *J*=4.10 Hz, 3 H) 3.06 - 3.86 (m, 10 H) 4.56 - 4.67 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 7.99 - 8.08 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

[0694]

[0695]

**화합물 22**

[0696]

[0697]

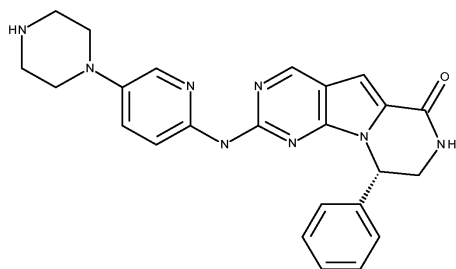
화합물 22를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.75 - 2.81 (m, 3 H) 3.12 - 3.16 (m, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 4 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 6.06 - 6.09 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=7.61 Hz, 2 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

[0698]



[0699] 화합물 23



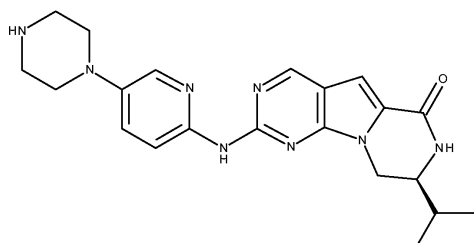
[0700]

[0701] 화합물 23을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.21 (s, 4 H) 3.35 - 3.67 (m, 5 H) 4.07 - 4.20 (m, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 3 H) 7.36 (s, 1 H) 7.48 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.25 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 11.77 (br, s., 1H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

[0702]

[0703] 화합물 24



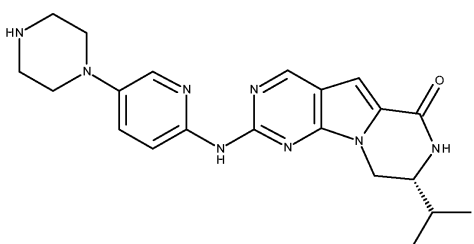
[0704]

[0705] 화합물 24를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.90 (d, *J*=6.15 Hz, 6 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H) 3.15 - 3.92 (m, 9 H) 4.10 - 4.46 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.59 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.13 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.67 (s, 2 H) 11.91 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (ESI).

[0706]

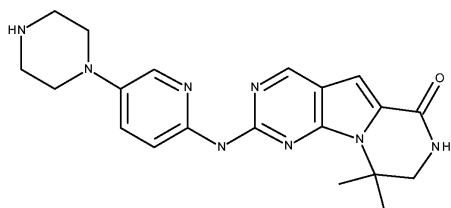
[0707] 화합물 25



[0708]

[0709] 화합물 25를 화합물 24와 유사한 방식으로 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다. 특성 데이터 (NMR 및 LCMS)는 거울상체 화합물 24에 관해 수득된 것과 유사하였다.

[0710] 화합물 26



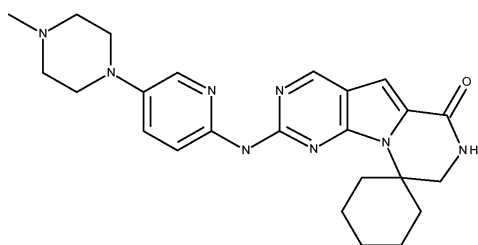
[0711]

[0712] 화합물 26을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 (s, 6 H) 3.40 - 3.53 (m, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 4 H) 7.27 (s, 1 H) 7.66 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=2.34 Hz, 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.45 (br. s., 2 H) 11.62 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

[0713]

[0714] 화합물 27



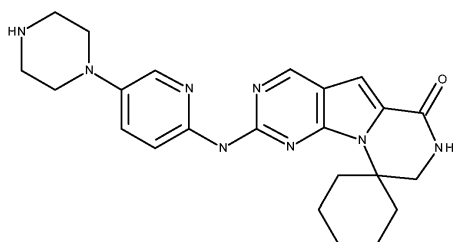
[0715]

[0716] 화합물 27을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 (br. s., 6 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.92 (br. s., 2 H) 2.77 (br. s., 3 H) 3.18 (br. s., 2 H) 3.46 (br. s., 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.66 (d, *J*=6.15 Hz, 2 H) 3.80 (br. s., 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.39 (br. s., 1 H) 9.08 (br. s., 1 H) 11.59 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

[0717]

[0718] 화합물 28



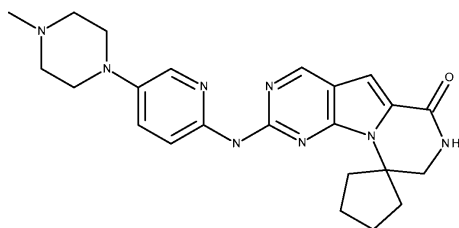
[0719]

[0720] 화합물 28을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 - 1.64 (m, 6 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.91 (br. s., 2 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.41 (br. s., 4 H) 3.65 (br. s., 4 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 9.62 (br. s., 1 H) 11.71 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

[0721]

[0722] 화합물 29



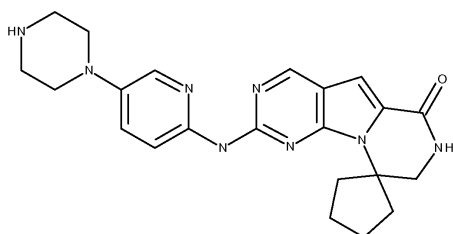
[0723]

[0724] 화합물 29를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 2.79 (d, *J*=3.81 Hz, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 4 H) 3.59 - 3.69 (m, 2 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 2 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H) 7.70 - 7.92 (m, 2 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.98 (br. s., 1 H) 10.77 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

[0725]

[0726] 화합물 30



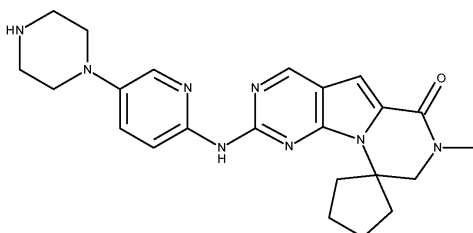
[0727]

[0728] 화합물 30을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H) 2.48 - 2.56 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 4 H) 3.42 - 3.48 (m, 4 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=13.47 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

[0729]

[0730] 화합물 31



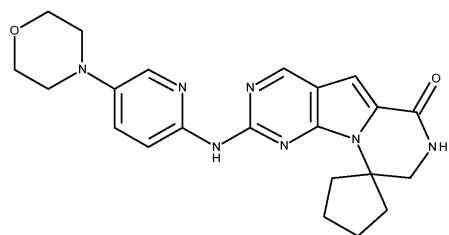
[0731]

[0732] 화합물 31을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.76 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.03 (br. s., 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.22 (br. s., 4 H) 3.39 (br. s., 4 H) 3.66 (s, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.67 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 9.34 (br. s., 2 H) 11.31 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

[0733]

[0734] 화합물 32



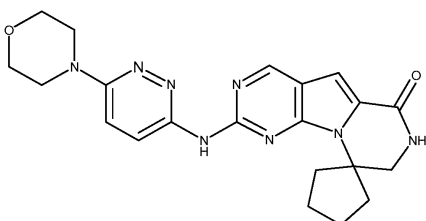
[0735]

[0736] 화합물 32를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.66  
- 1.77 (m, 2 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.48 - 2.57 (m, 2 H) 3.36 - 3.52 (m, 4 H) 3.60 - 3.80 (m, 6 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 - 7.74 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 420 (M+H).

[0737]

[0738] 화합물 33



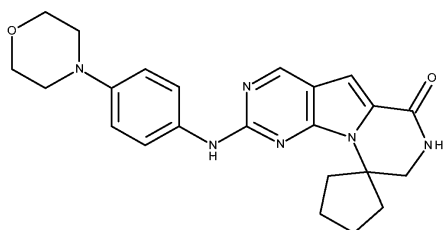
[0739]

[0740] 화합물 33을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.65  
- 1.79 (m, 2 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 3.40 - 3.58 (m, 5 H) 3.65 (dd, *J*=21.67, 5.56 Hz, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.97 - 8.17 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 11.81 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

[0741]

[0742] 화합물 34



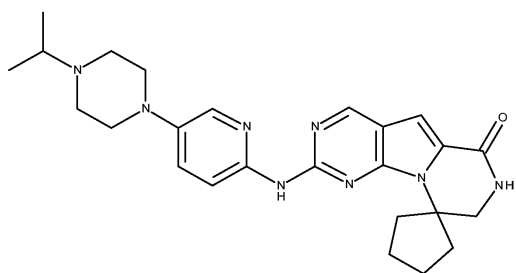
[0743]

[0744] 화합물 34를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.55  
- 1.74 (m, 2 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 4 H) 3.57 - 3.72 (m, 2 H) 3.90 - 4.20 (m, 4 H) 7.08 (s, 1 H) 7.37 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H). LCMS (ESI) 419 (M+H).

[0745]

[0746] 화합물 35



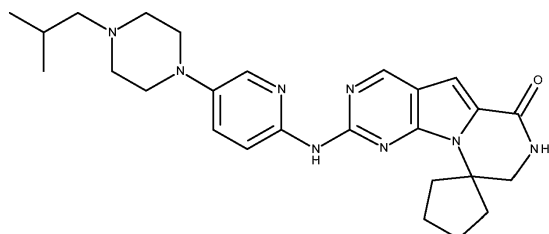
[0747]

[0748] 화합물 35를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, *J*=5.27 Hz, 6 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 2 H) 2.45 - 2.55 (m, 2H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 - 4.15 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.54 - 7.75 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 11.25 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). LCMS (ESI) 461 (M+H).

[0749]

[0750] 화합물 36



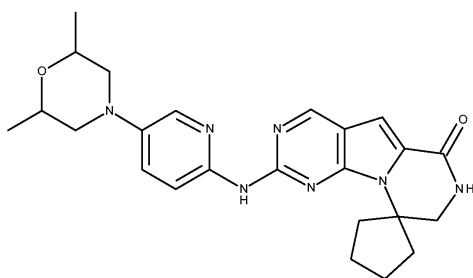
[0751]

[0752] 화합물 36을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 (d, *J*=6.15 Hz, 6 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.08 - 2.17 (m, 1 H) 2.45 - 2.55 (m, 2H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 3.33 - 3.48 (m, 4 H) 3.50 - 3.90 (m, 6 H) 7.24 (s, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H) 11.51 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M+H).

[0753]

[0754] 화합물 37



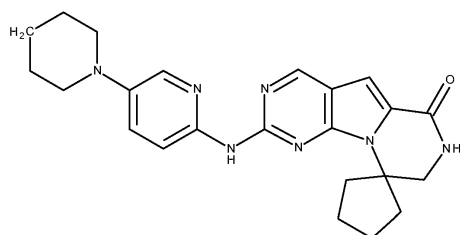
[0755]

[0756] 화합물 37을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.13 (d, *J*=5.86 Hz, 6 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.40 - 2.53 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.50 - 3.59 (m, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 4 H) 7.23 (s, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 11.35 (br s., 1H). LCMS (ESI) 448 (M+H).

[0757]

[0758] 화합물 38

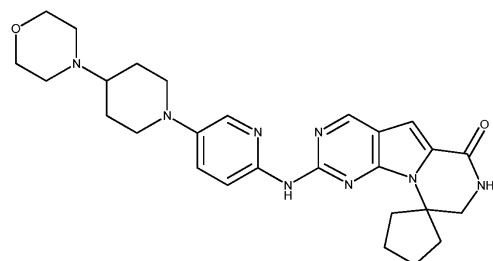


[0759]

[0760] 화합물 38을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

[0761]

[0762] 화합물 39

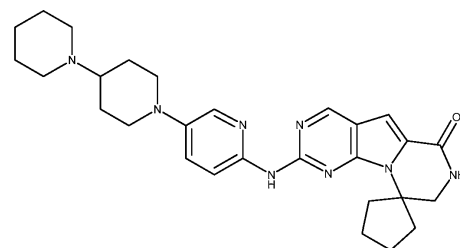


[0763]

[0764] 화합물 39를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

[0765]

[0766] 화합물 40



[0767]

[0768] 화합물 40을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

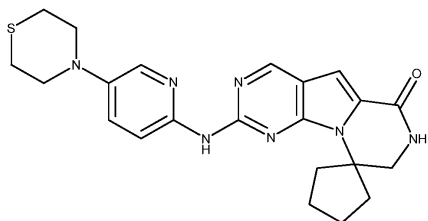
[0769]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.50 - 1.57 (m, 2 H) 1.62 - 1.68 (m, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.48 - 2.53 (m, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 4 H) 3.43 - 3.47 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 2 H) 7.85 - 8.00 (m, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 11.37 (br s., 1H). LCMS (ESI) 418 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.72 (s, 2 H) 1.90 (s, 4 H) 2.03 (s, 2 H) 2.21 (s, 2 H) 2.48 - 2.54 (m, 2 H) 2.73 (s, 2 H) 3.03 (s, 2 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 4 H) 3.65 - 3.99 (m, 5 H) 7.23 (s, 1 H) 7.63 (d, *J*=9.66 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.50 (br s., 1H). LCMS (ESI) 503 (M + H).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.63 - 1.85 (m, 6 H) 1.87 - 1.92 (m, 2 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 2.15 - 2.23 (m, 2 H) 2.47 - 2.53 (m, 1 H) 2.69 - 2.79 (m, 2 H) 2.81 - 2.91 (m, 2 H) 2.98 - 3.08 (m, 2 H) 3.32 - 3.48 (m, 4 H) 3.57 - 3.72 (m, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). 11.41 (br s., 1H). LCMS (ESI) 501 (M + H).

[0770] 화합물 41



[0771]

[0772] 화합물 41을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

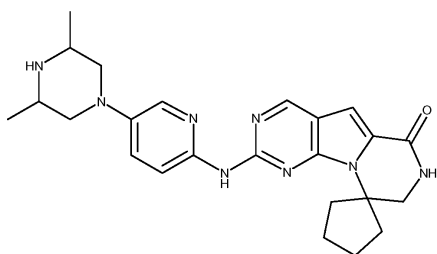
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.64

- 1.76 (m, 2 H) 1.87 - 1.93 (m, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.48 - 2.53 (m, 2 H) 2.67 - 2.72 (m, 4 H) 3.44 - 3.47 (m, 2 H) 3.50 - 3.55 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=9.37 Hz, 2 H) 7.86 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=12.88 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 11.41 (br s., 1H).

LCMS (ESI) 436 (M + H).

[0773]

[0774] 화합물 42



[0775]

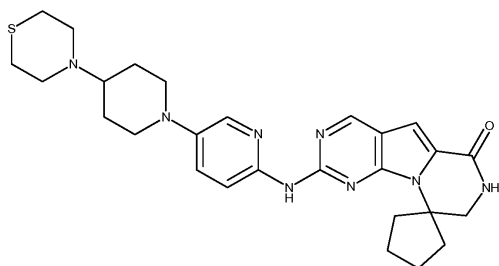
[0776] 화합물 42를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.29

(d, *J*=6.73 Hz, 6 H) 1.66 - 1.79 (m, 2 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 2 H) 3.29 - 3.39 (m, 2H) 3.58 - 3.70 (m, 4H) 3.77 - 3.86 (m, 4H) 7.24 (s, 1 H) 7.66 (d, *J*=9.37 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 11.36 (s, 1H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

[0777]

[0778] 화합물 43



[0779]

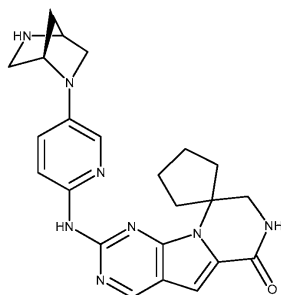
[0780] 화합물 43을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.73

(s, 2 H) 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.98 - 2.07 (m, 2 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 2.48 - 2.52 (m, 1 H) 2.70 - 2.81 (m, 4 H) 3.13 - 3.20 (m, 1 H) 3.30 - 3.48 (m, 3 H) 3.58 - 3.71 (m, 4 H) 3.78 - 3.84 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.62 (d, *J*=9.37 Hz, 2 H) 7.89 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H) 8.09 - 8.18 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 11.46 (br s., 1H). LCMS (ESI) 519 (M + H).

[0781]

[0782] **화합물 44**

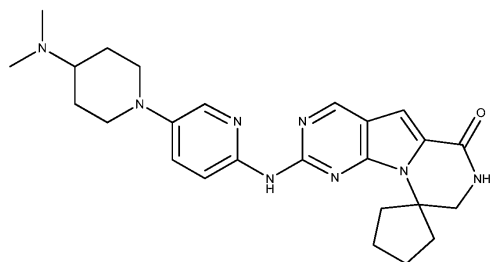


[0783]

[0784] 화합물 44를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성한 후 화합물 3에 관해 기재된 비블록화 단계에 적용하고 HCl 염으로 전환시켰다.

[0785]

[0786] **화합물 45**

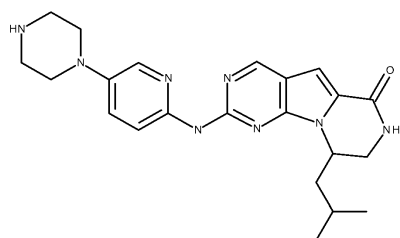


[0787]

[0788] 화합물 45를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 합성하고 HCl 염으로 전환시켰다.

[0789]

[0790] **화합물 46**

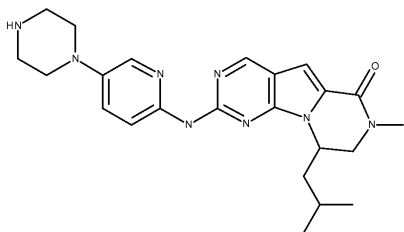


[0791]

[0792] 화합물 46을 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다. 분석 데이터는 거울상체 화합물 13에 관해 기재된 것과 일치하였다.



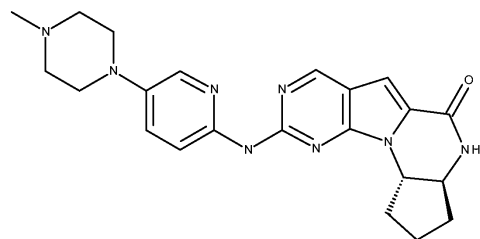
[0793] **화합물 47**



[0794]

[0795] 화합물 47를 화합물 2 및 3에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 HCl 염으로서 회수하였다. 분석 데이터는 거울상체 화합물 15에 관해 기재된 것과 일치하였다.

[0796] **화합물 48**



[0797]

[0798] 화합물 48을 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 그의 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

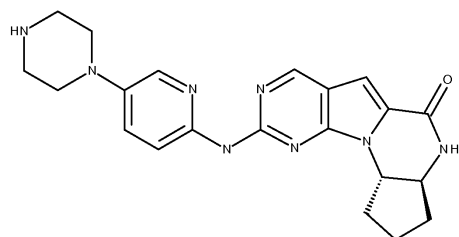
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

ppm 1.50 - 1.65 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 3 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.78 (d, *J*=3.81 Hz, 4 H) 3.10 - 3.20 (m, 4 H) 3.47 - 3.51 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.97 (s, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 10.97 (br s., 1H).

LCMS (ESI) 419 (M + H).

[0799]

[0800] **화합물 49**



[0801]

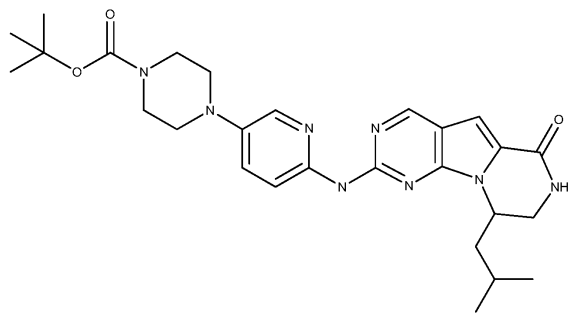
[0802] 화합물 49를 화합물 16에 관해 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하고 그의 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

δ ppm 1.54 - 1.59 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 3 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.76 - 2.84 (m, 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 6 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 4.02 - 4.11 (m, 2 H) 7.22 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.97 (s, 2 H) 8.75 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

[0803]

[0804] 화합물 50



[0805]

[0806] 생물학적 활성

[0807] 키나제 효소 반응을 검출 장치로서 12-채널 캘리퍼(Caliper) 랩칩(LabChip) 기기를 사용하여 384-웰 마이크로플레이트에서 수행하였다. 펩티드의 효소 인산화는 결과적으로 순 전하(net charge)를 변화시키고, 이는 기질로부터 생성물의 전기영동 분리를 가능하게 하였다. 기질 및 생성물이 분리됨에 따라, 형광의 2개의 피크가 관찰되었다. 기질 및 생성물 피크의 상대 형광 강도의 변화는 효소 활성을 반영하는 측정된 파라미터이다. 억제제의 존재하에, 생성물과 기질 사이의 비는 변화였다. 생성물의 신호가 감소하고, 한편 기질의 신호는 증가하였다.

[0808] CDK2/시클린E 활성의 측정을 위해, 효소 (0.22 nM)를 100 mM ATP 및 인수용체(phosphoacceptor) 기질 펩티드 (1 mM)와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. CDK4/시클린D 활성의 측정을 위해, 효소 (0.85 nM)를 200 mM ATP 및 인수용체 기질 펩티드 (1 mM)와 함께 3시간 동안 인큐베이션하였다. 잠재성 억제제 화합물 (HCl 염으로서)을 ATP에 관해  $K_m$ 에서 단일 점으로 12-점 용량 반응 곡선을 사용하여 시험하였다. 각 화합물의  $IC_{50}$ 을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 사용하여 결정하였다.  $IC_{50}$  값으로부터의 결과는 Cdk2/CycE에 비해 Cdk4/CycD1에 관해 화합물들 화합물 1 및 화합물 3에 대해 각각 200 및 100배 선택성을 입증하였다. 결과는 표 1에 제공하였다.

표 1

화합물	CDK2/시클린E		CDK4/시클린D	
	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	신뢰 구간 95%	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	신뢰 구간 95%
스타우로스포린	0.00393	0.000706	0.0375	0.99
화합물 1	>100		0.453	0.85
화합물 3	>100		1.05	0.78

[0809]

[0810] 추가의 CDK2/시클린E 데이터는 표 2에 제공하였다.  $IC_{50}$  데이터는 다음과 같: A - 0.001 내지 0.010  $\mu$ M; B - 0.010 내지 0.100  $\mu$ M; C - 0.100 내지 1  $\mu$ M; D - 1 내지 100  $\mu$ M; 및 E - >100  $\mu$ M. 데이터는 또한 공지된 CDK4/6 억제제, PD0332991에 관해 나타내었다.

표 2

화합물 번호	CDK2/CycE IC50(μM)	화합물 번호	CDK2/CycE IC50(μM)
PD0332991	D	34	B
28	D	36	D
27	D	35	D
33	D	39	D
40	D	20	C
17	D	19	E
41	D	9	D
46	D	22	D
29	D	18	E
30	D	47	E
16	D	6	E
48	E	21	D
32	D	25	D
12	D	31	E
10	D	24	D
13	D	11	E
38	D	15	E
23	C	7	E
49	D	14	E
26	D	1	E
8	D	3	E
37	D	5	E

[0811]

[0812]

## 제약 조성물

[0813]

한 실시양태에서 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 제1 측면에서, 제약 조성물은 추가로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 비히클, 및 임의로 다른 치료적 및/또는 예방적 성분을 포함한다. 이러한 부형제는 당업자에게 공지되어 있다. 본 발명의 화합물은, 비제한적으로, 염기성 화합물, 예컨대 유리 염기를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제 및 염의 철저한 논의는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)]에서 이용할 수 있다.

[0814]

의도하는 투여 방식에 좌우하여, 제약 조성물은, 바람직하게는 정밀한 투여의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로, 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 크림, 연고, 로션 등과 같은, 고체, 반-고체 또는 액체 투여 형태의 형태일 수 있다. 조성물은 유효량의 선택된 약물을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함할 것이고, 게다가, 다른 의약품, 아쥘반트, 희석제, 완충제 등을 포함할 수 있다.

[0815]

본 발명은 그의 이성질체, 이성질체의 라세미 또는 비라세미 혼합물, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 비롯한 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 임의로 다른 치료적 및/또는 예방적 성분과 함께 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0816]

고체 조성물에 관해, 통상적인 무독성 고체 담체는, 예를 들어, 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 탈크, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함한다.

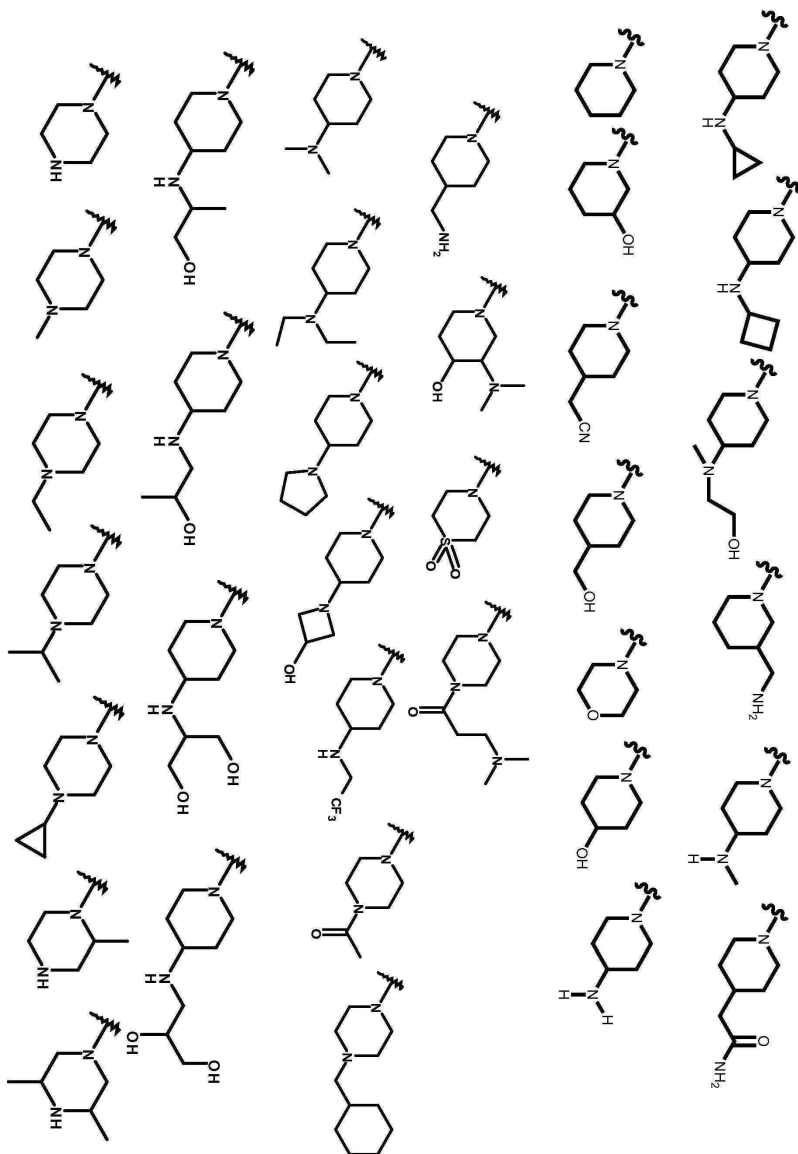
[0817]

경구 투여에 관해, 조성물은 일반적으로 정제, 캡슐, 연질겔 캡슐 비수성 용액, 현탁액 또는 시럽의 형태를 취할 것이다. 정제 및 캡슐은 바람직한 경구 투여 형태이다. 경구 사용을 위한 정제 및 캡슐은 일반적으로 1종 이상의 흔히 사용되는 담체, 예컨대 락토스 및 옥수수 전분을 포함할 것이다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 액체 현탁액이 사용될 경우, 활성제는 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 목적하는 경우, 향미제, 착색제 및/또는 감미제가 마찬가지로 첨가될 수 있다. 본원에서 경구 제제에 혼입하기 위한 다른 임의의 성분은 보존제, 현탁화제, 증점제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0818] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체에 관해 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분(들)의 단위 투여량, 또는 약 1 내지 500 mg 또는 약 1 내지 250 mg 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 제약 조성물, 또는 그의 조합물의 치료 유효 투여량은, 치료될 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 장애 또는 질환 또는 그의 중증도에 좌우된다. 통상의 기술이 있는 전문의, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 활성 성분 각 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0819] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각 개별적인 간행물 또는 특허 출원이 참고로 포함될 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 바와 같이 본원에 참고로 포함된다.
- [0820] 진술한 발명이 이해의 명확성을 목적으로 설명 및 예에 의해 일부 상세하게 기재되어 있다 하더라도, 이는, 본 발명의 교시의 관점에서 첨부된 특허청구범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범위를 벗어나지 않고 그에 대한 특정 변화 및 수정이 이루어질 수 있다는 점이 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

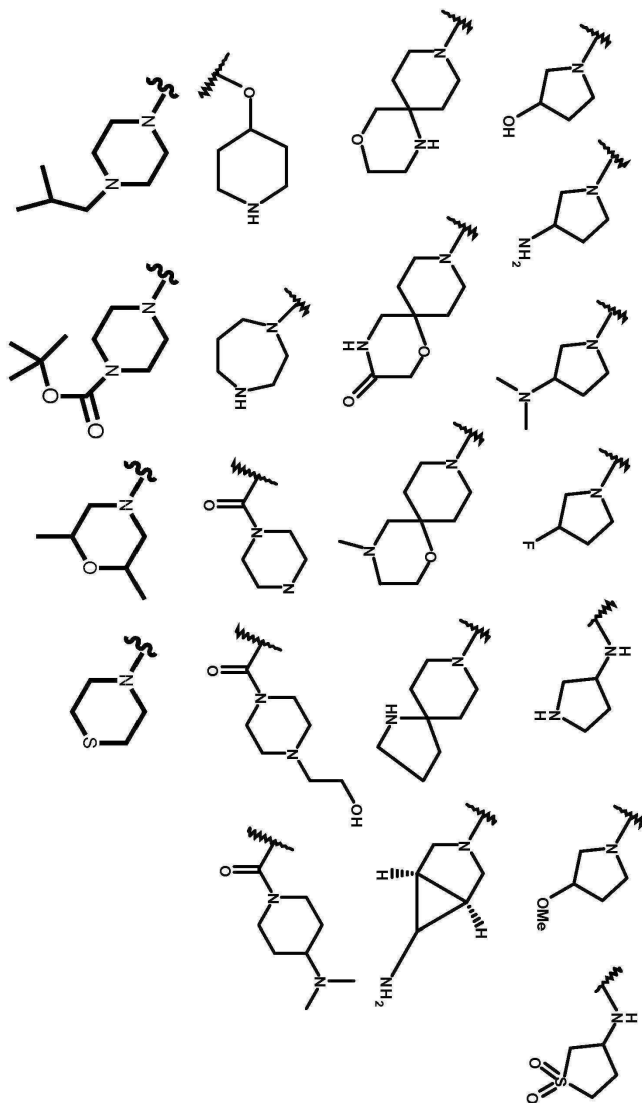
## 도면

### 도면1

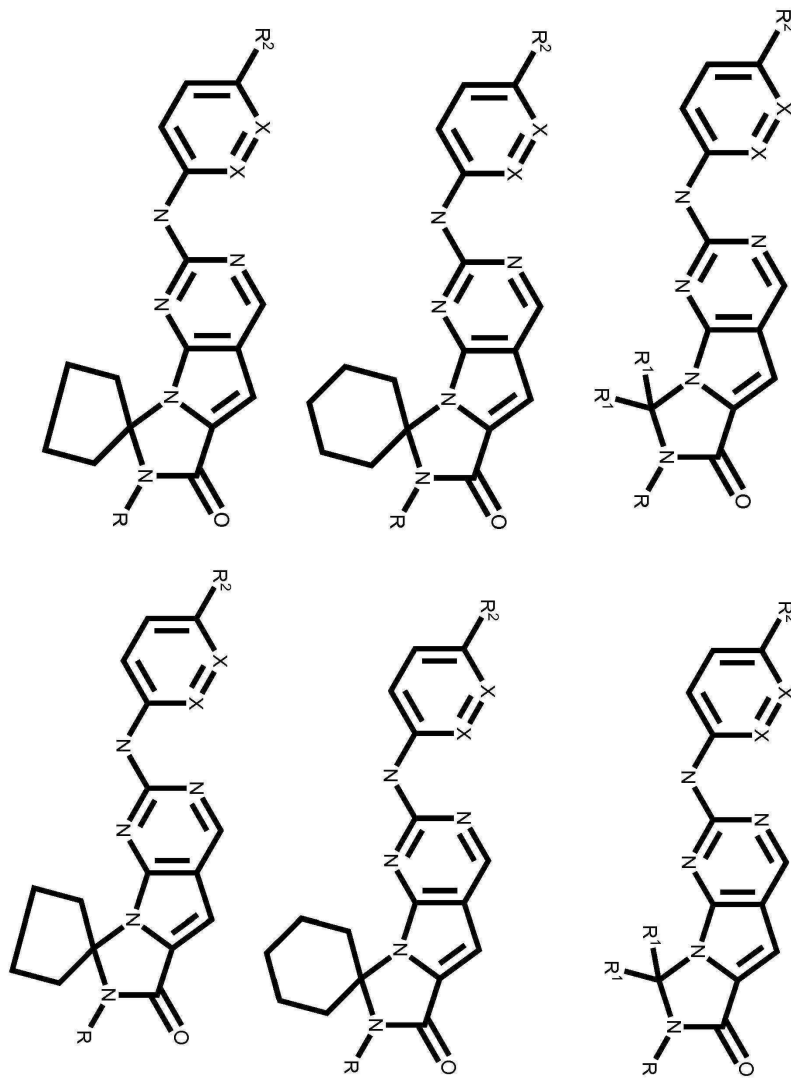




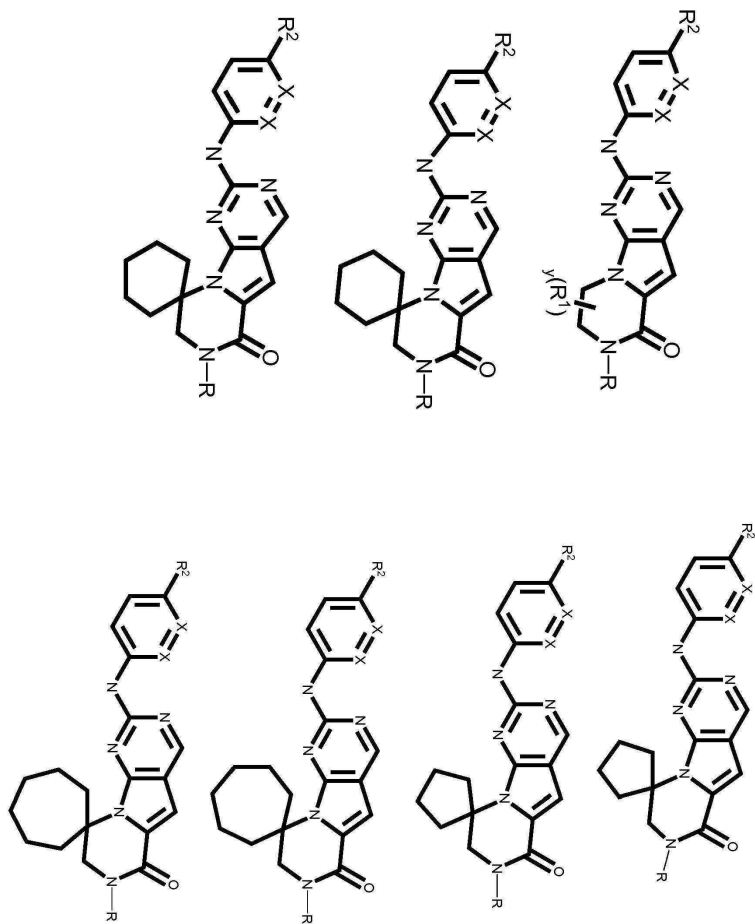
도면3



도면4

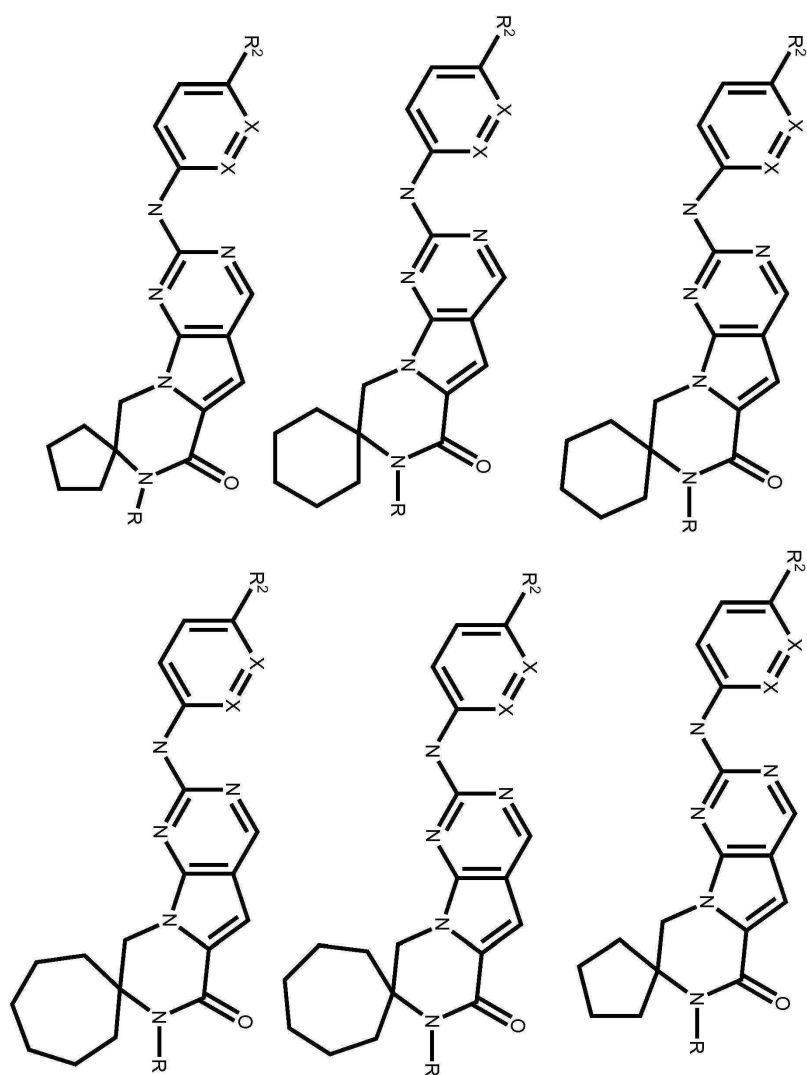


도면5

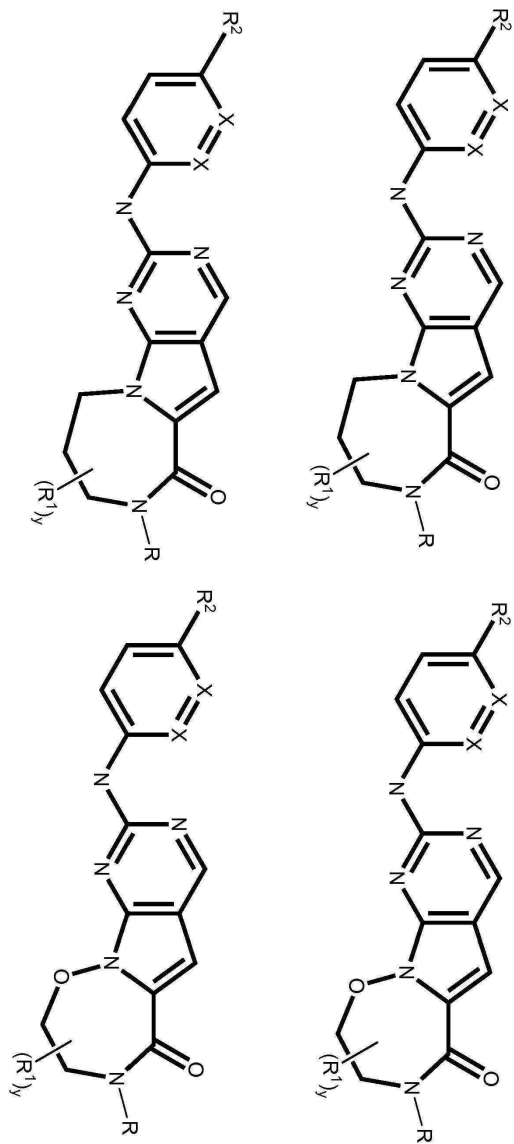




도면6



도면7



도면8

