(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월28일
(11) 등록번호 10-2668371
(24) 등록일자 2024년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7034489
(22) 출원일자(국제) 2018년04월20일
심사청구일자 2021년04월19일
(85) 번역문제출일자 2019년11월21일
(65) 공개번호 10-2019-0141722
(43) 공개일자 2019년12월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/028532
(87) 국제공개번호 WO 2018/195397
국제공개일자 2018년10월25일
(30) 우선권주장
62/488,476 2017년04월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013086436 A1
KR1020080063344 A
KR1020000068010 A

(73) 특허권자
이케나 온콜로지, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 썸머 스트리트 645 스위트 101
(72) 발명자
캐스트로 알프레도 씨.
미국 매사추세츠주 01801 오번 켈리 드라이브 14
에반스 캐터린 앤
미국 매사추세츠주 02145 소머빌 재크스 스트리트 83
(74) 대리인
장훈

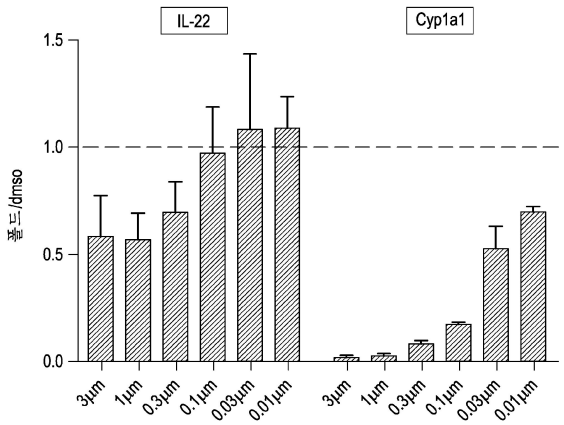
전체 청구항 수 : 총 25 항 심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **인돌 AHR 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 AHR의 억제제로서 유용한 화합물, 이의 조성물 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)

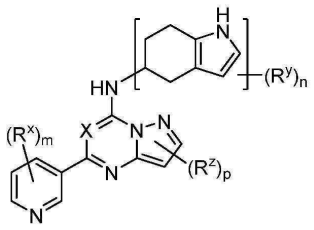
(30) 우선권주장
62/592,542 2017년11월30일 미국(US)
62/658,454 2018년04월16일 미국(US)

명 세 서

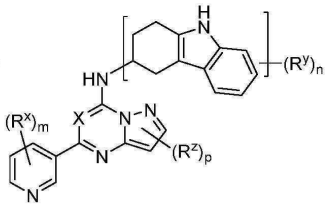
청구범위

청구항 1

화학식 IX-a, IX-b 및 IX-c 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

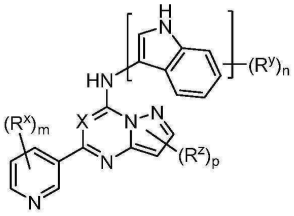


IX-a



IX-b

및



IX-c

상기 화학식 IX-a, IX-b 및 IX-c에서,

X는 N 또는 CH이고;

R^x 는 수소, 할로겐, 시아노, R', 또는 -OR'이고;

R^y 는 수소, 할로겐, 페닐, R', 또는 -OR'이고;

각각의 R'는 할로겐으로 1회 내지 9회 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^z은 R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$로부터 선택되고;

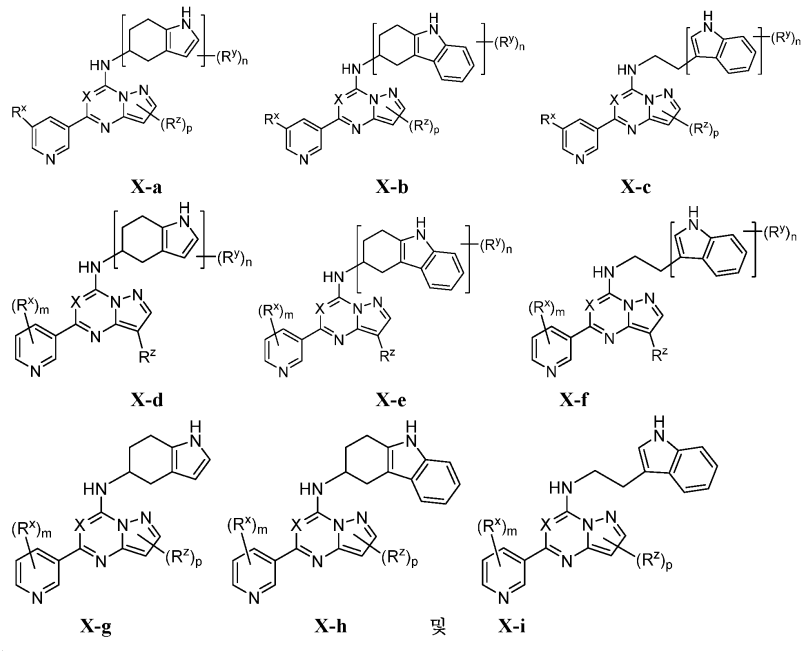
각각의 R은 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이거나, 동일한 질소 상의 2개의 R은 이들의 개재되는 원자들과 함께 상기 질소 이외에 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성하고;

각각의 p는 독립적으로, 원자가(valency)가 허용하는 바에 따라 0, 1 또는 2이고;

m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

화학식 X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h 및 X-i 중 어느 하나로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



X-a X-b X-c

X-d X-e X-f

X-g X-h 및 X-i

상기 화학식 X-a 내지 X-i에서,

X는 N 또는 CH이고;

R^x 는 수소, 할로겐, 시아노, R', 또는 -OR'이고;

R^y 는 수소, 할로겐, 페닐, R', 또는 -OR'이고;

각각의 R'는 할로겐으로 1회 내지 9회 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^z은 각각 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$로부터 선택되고;

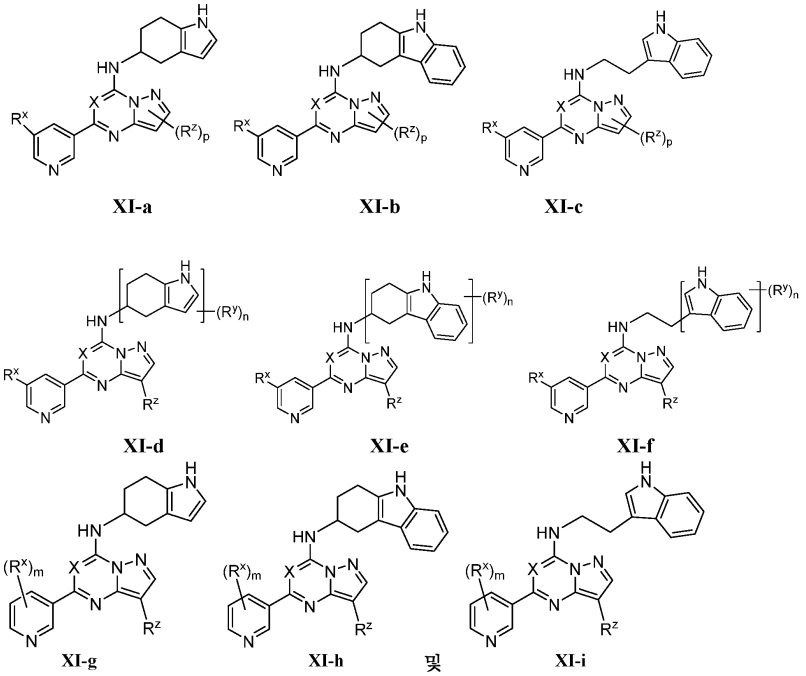
각각의 R은 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이거나, 동일한 질소 상의 2개의 R은 이들의 개재되는 원자들과 함께 상기 질소 이외에 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성하고;

각각의 p는 독립적으로, 원자가(valency)가 허용하는 바에 따라 0, 1 또는 2이고;

m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 3

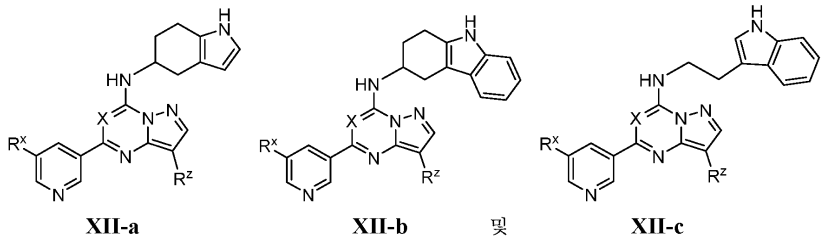
제2항에 있어서, 상기 화합물이, 화학식 XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f, XI-g, XI-h 및 XI-i:



중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 화합물이, 화학식 XII-a, XII-b 및 XII-c:

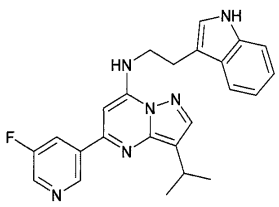


중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

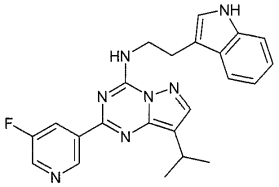
청구항 5

하기 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

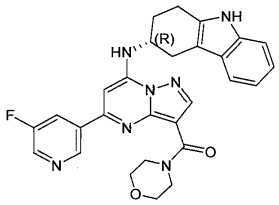
I-2



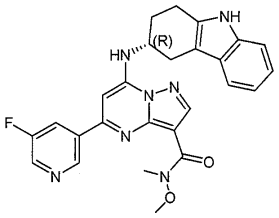
I-16



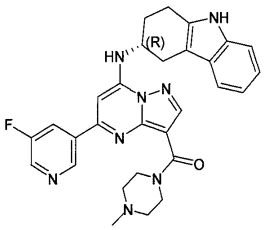
I-24



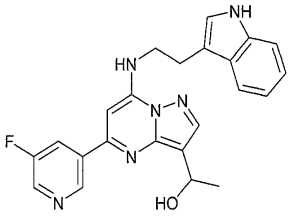
I-25



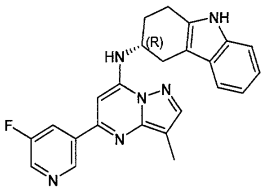
I-29



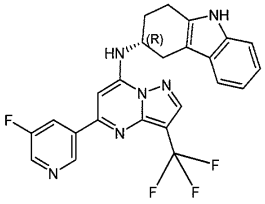
I-33



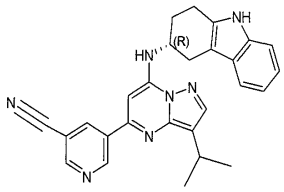
I-34



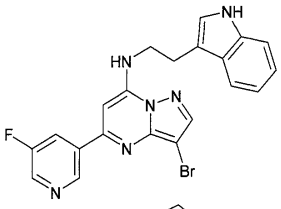
I-35



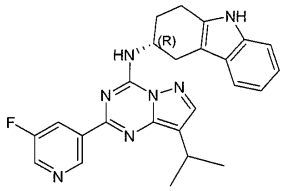
I-38



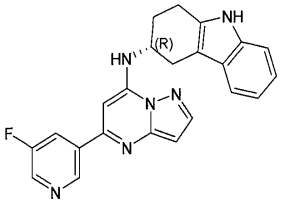
I-39



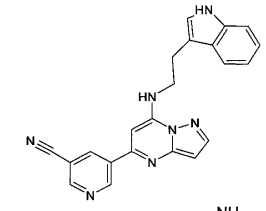
I-40



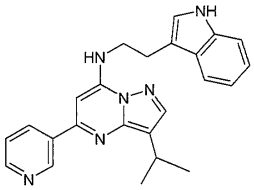
I-41



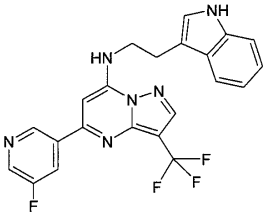
I-43



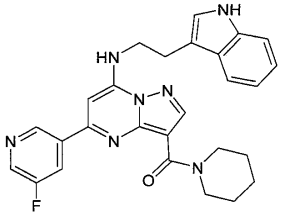
I-46



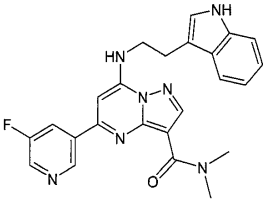
I-47



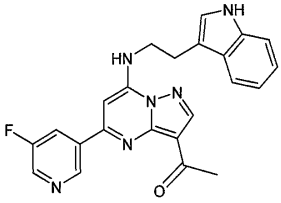
I-55



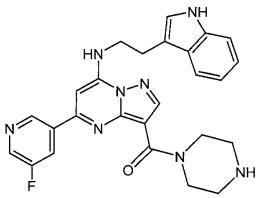
I-56



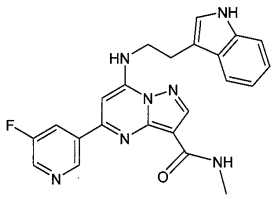
I-57



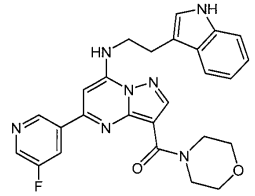
I-58



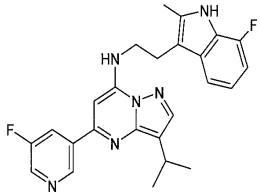
I-61



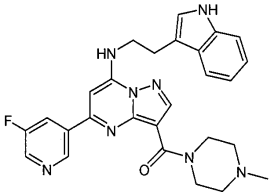
I-65



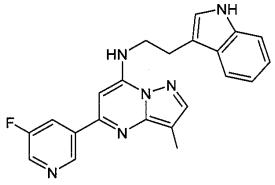
I-66



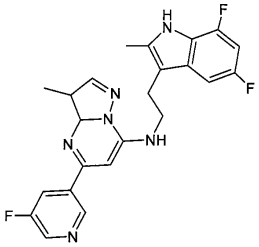
I-68



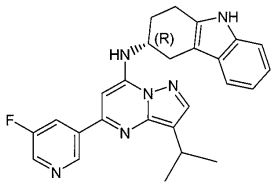
I-70



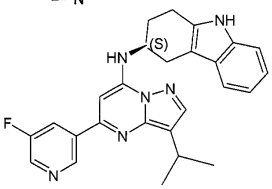
I-73



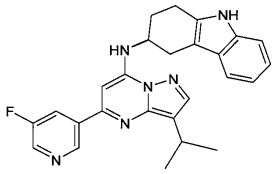
I-75a



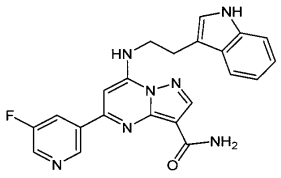
I-75b



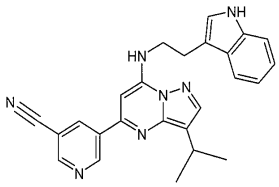
I-75c



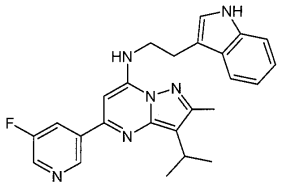
I-78



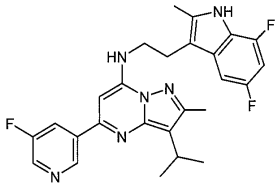
I-81



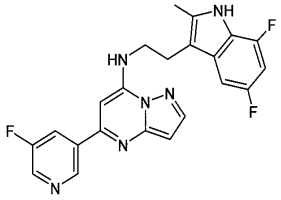
I-83



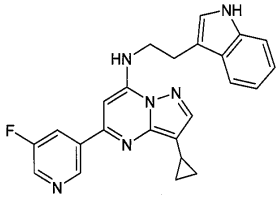
I-84



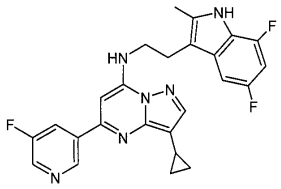
I-85



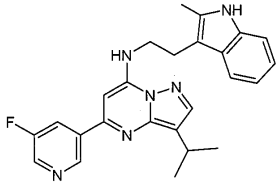
I-86



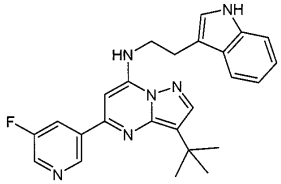
I-87



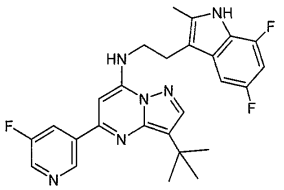
I-89



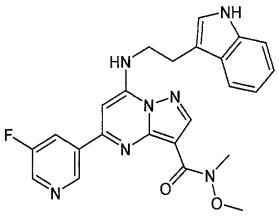
I-90



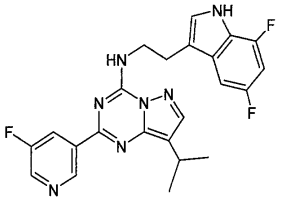
I-91



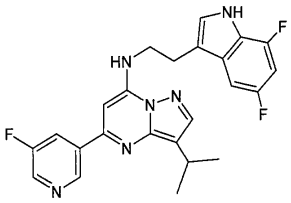
I-92



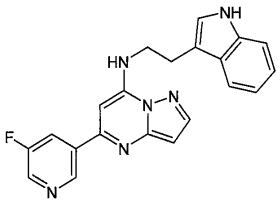
I-96



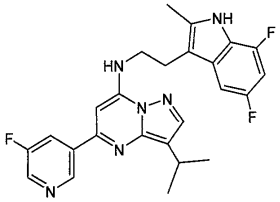
I-99



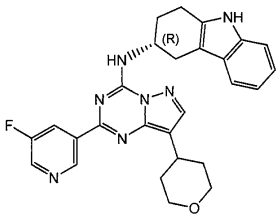
I-103



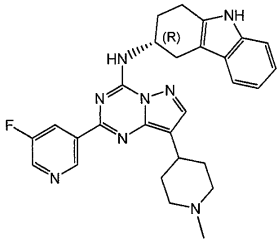
I-107



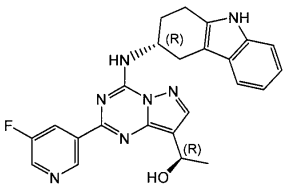
I-112



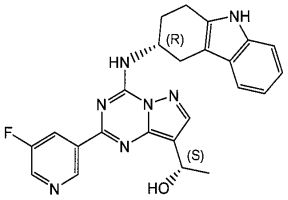
I-115



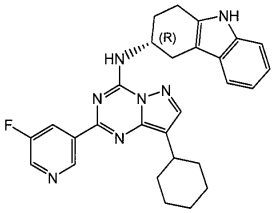
I-117



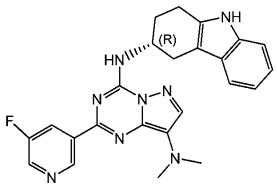
I-118



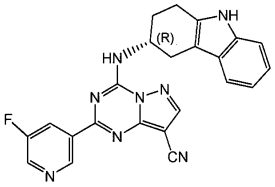
I-123



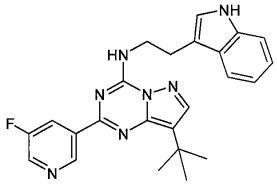
I-129



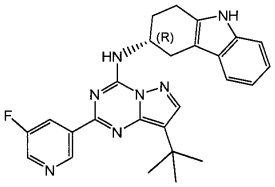
I-130



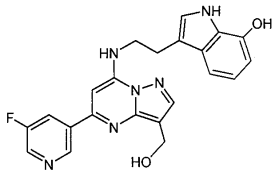
I-131



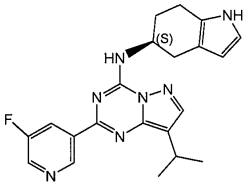
I-132



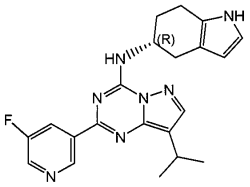
I-133



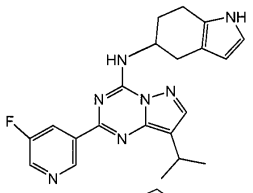
I-137a



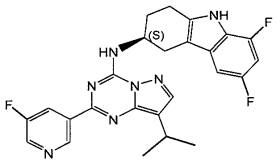
I-137b



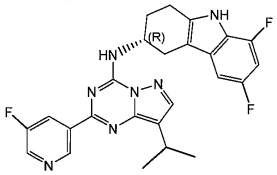
I-137c



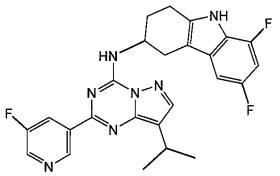
I-139a



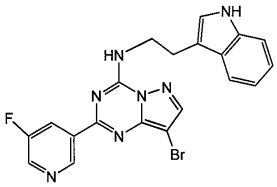
I-139b



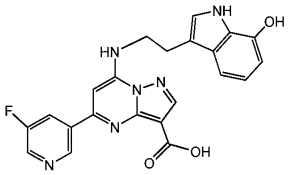
I-139c



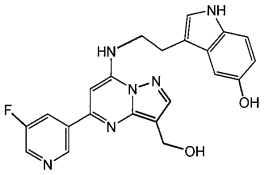
I-141



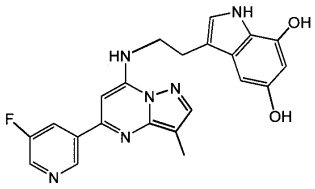
I-142



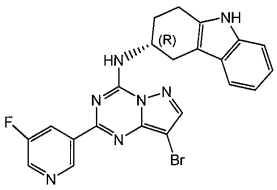
I-143



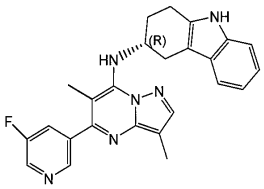
I-149



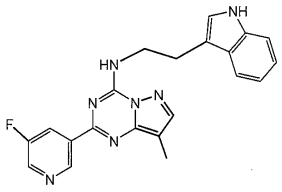
I-154



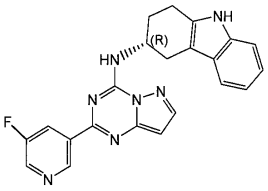
I-157



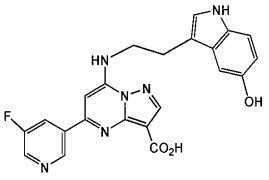
I-164



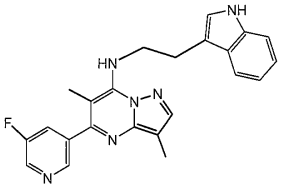
I-165



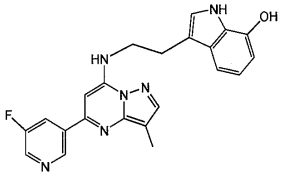
I-168



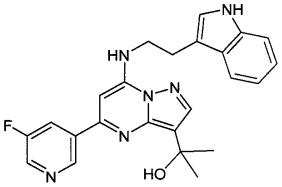
I-169



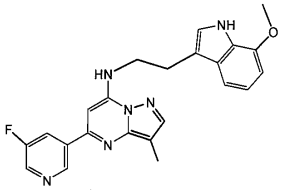
I-172



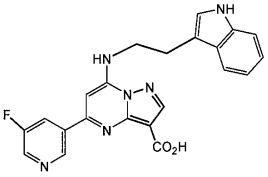
I-177



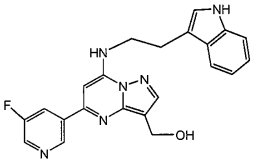
I-179



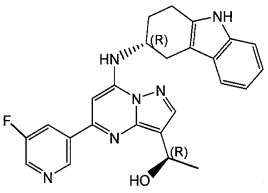
I-183



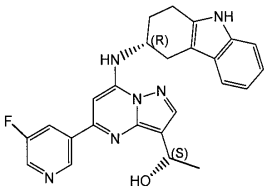
I-197



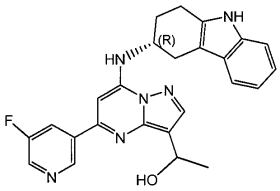
I-198a



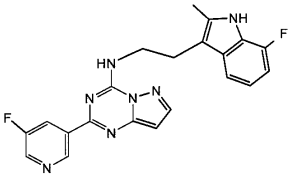
I-198b



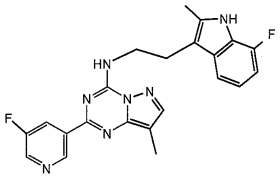
I-198c



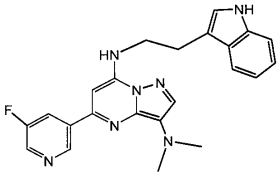
I-200



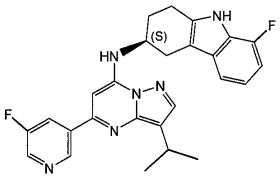
I-202



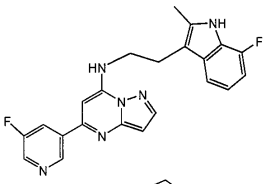
I-203



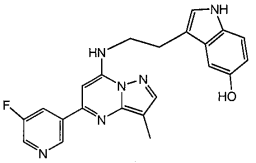
I-212



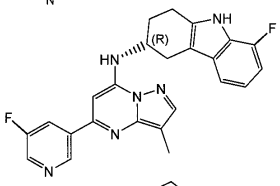
I-214



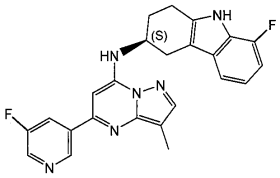
I-215



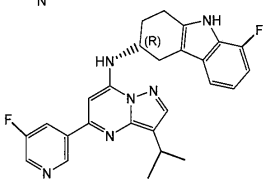
I-216a



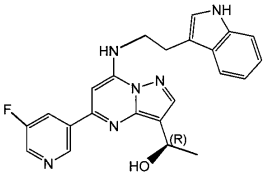
I-216b



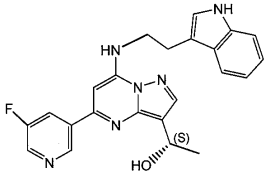
I-221

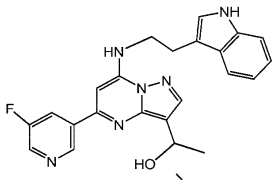


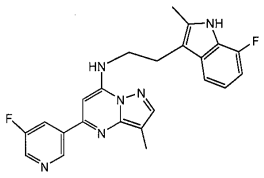
I-222a

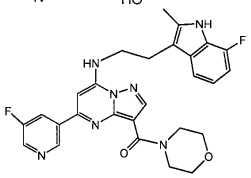


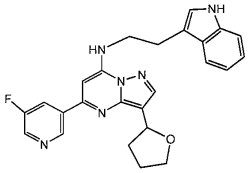
I-222b

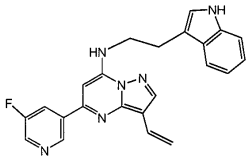


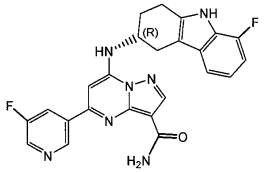
I-222c 

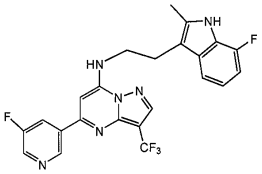
I-224 

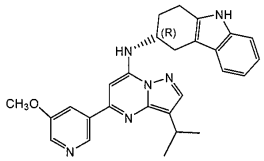
I-225 

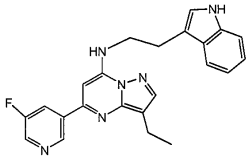
I-226 

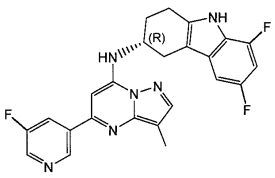
I-230 

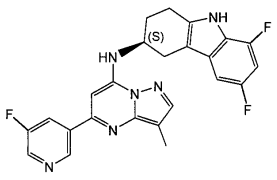
I-231 

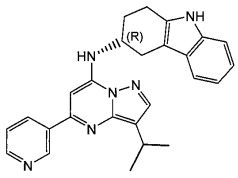
I-235 

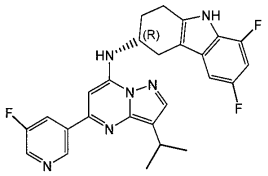
I-236 

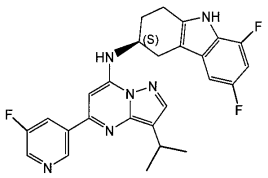
I-237 

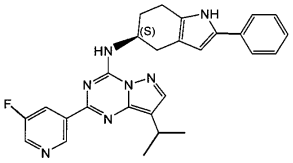
I-243a 

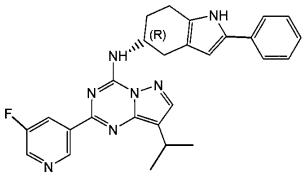
I-243b 

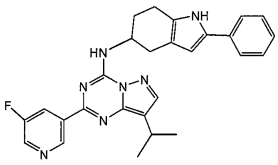
I-245 

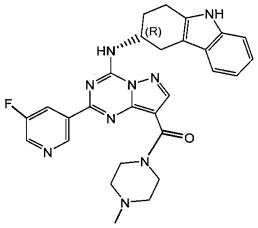
I-247a 

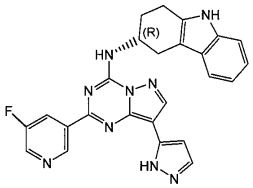
I-247b 

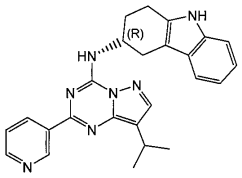
I-249a 

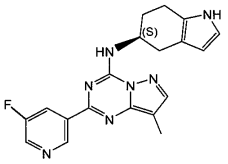
I-249b 

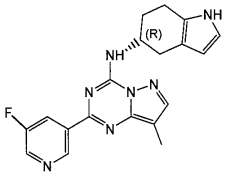
I-249c 

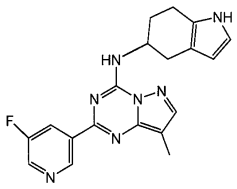
I-251 

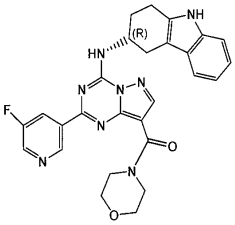
I-253 

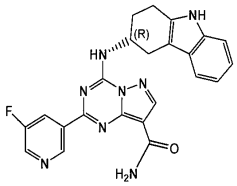
I-255 

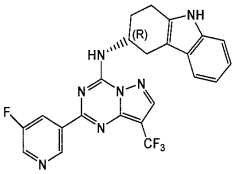
I-259a 

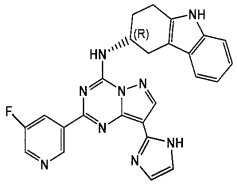
I-259b 

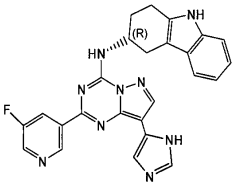
I-259c 

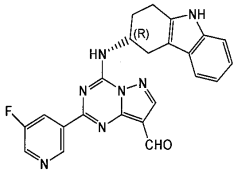
I-262 

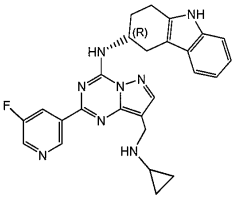
I-265 

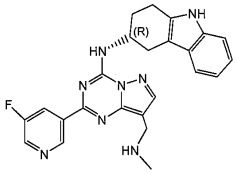
I-267 

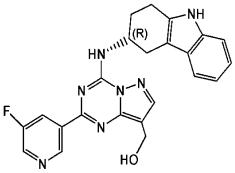
I-273 

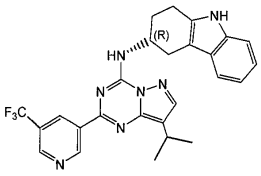
I-274 

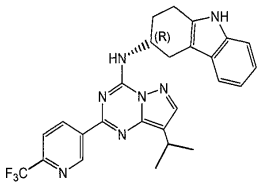
I-275 

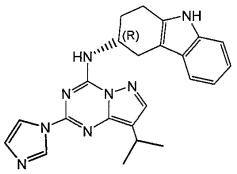
I-276 

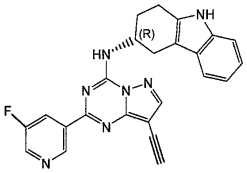
I-277 

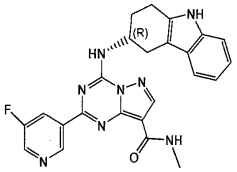
I-278 

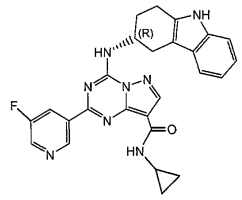
I-279 

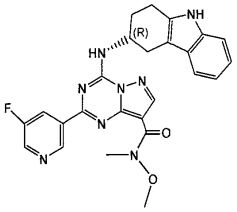
I-280 

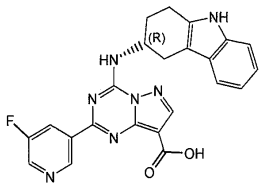
I-281 

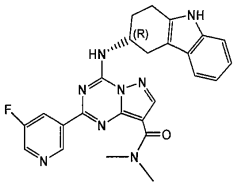
I-282 

I-283 

I-285 

I-286 

I-287 

I-288 

청구항 6

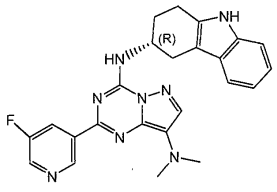
제2항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

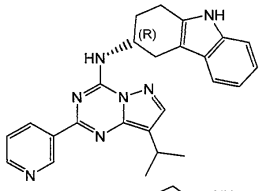
청구항 7

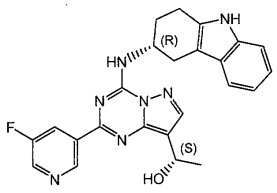
제5항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

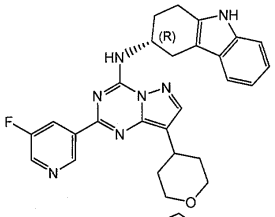
청구항 8

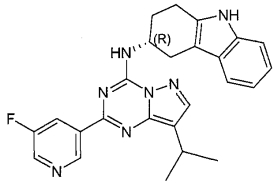
제2항에 있어서, 상기 화합물이,

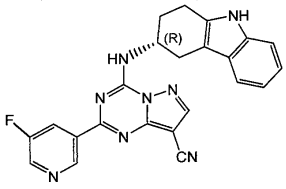
I-129 

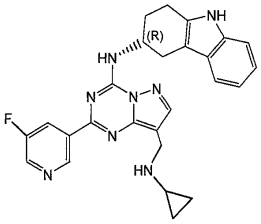
I-255 

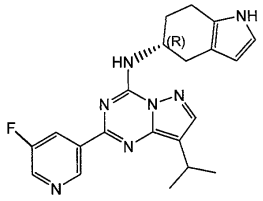
I-118 

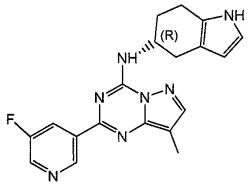
I-112 

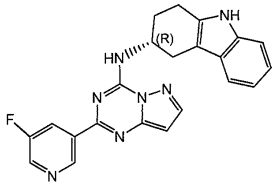
I-40 

I-130 

I-276 

I-137b 

I-259b 

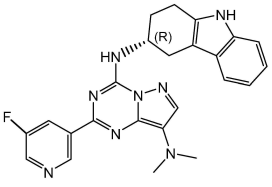
I-165 

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제8항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10

I-129 

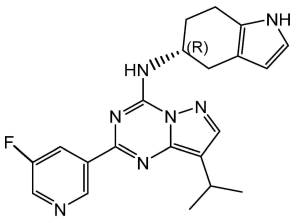
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

I-137b



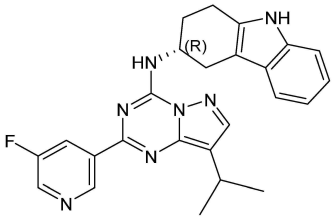
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

I-40



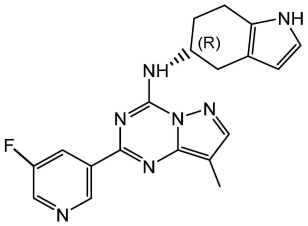
인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 16

I-259b



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 환자에서 암 또는 염증 장애로부터 선택되는 AHR-매개된 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 18

제6항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AHR-매개된 장애가 암인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제6항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AHR-매개된 장애가 염증 장애인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 암이 방광암, 흑색종, 난소암, 두경부 편평 세포암(HNSCC), 폐암, 신장암, 위암, 식도암 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 암이 방광암인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제6항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 항암제, 세포독소 또는 화학요법제와 조합하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제6항, 제7항, 제9항, 제11항, 제13항, 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 종양-면역 제제와 조합하여 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 종양-면역 제제가 PD-1 길항제인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 조성물이 종양-면역 제제의 투여 전에, 또는 투여와 동시에, 또는 투여 후에 투여되는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 아릴 탄화수소 수용체(AHR)는 HSP90에 결합된 세포질에서 리간드 없이 비활성 상태로 존재하는 전사 인자이다. 리간드 결합시, AHR은 핵으로 전위하여 ARNT와 이량체화되어 기능적 전사 인자를 형성한다. AHR/ARNT는 유전자 전사를 조절하는 많은 유전자의 프로모터에서 다이옥신 반응 요소(DRE)에 결합한다. AHR에 의해 조절되는 가장 잘 알려진(documented) 유전자들은 시토크롬 P450 유전자 Cyp1b1 및 Cyp1a1이며, 여기서 AHR의 활성화는 이들 유전자의 발현을 크게 증가시킨다. 그러므로, Cyp1b1 및 Cyp1a1의 mRNA 수준은 AHR 활성화의 선택적 판독 값이다(Murray *et al.*, 2014에서 검토됨).

[0002] 상기 아릴 탄화수소 수용체를 활성화시키는 AHR의 많은 외인성 및 내인성 작용제가 존재한다. 가장 잘 확인된(characterized) 외인성 리간드 부류는 다이옥신이다. 확인되어야 할 1차적 내인성 리간드들 중 하나는 TDO(Opitz 2011) 또는 IDO(Mezrich 2010)에 의해 발생되는 키누레닌이다. 키누레닌은 IDO/TDO 경로에서 안정한 대사 산물이며 트립토판 분해 산물이다. 키누레닌은, 다른 DRE-구동 유전자와 마찬가지로, 다수의 세포 유형에서 Cyp1a1 및/또는 Cyp1b1의 mRNA 수준의 증가에 의해 측정되는 바와 같이 AHR을 활성화시키는 것으로 나타났다.

[0003] AHR 활성화는 종양 세포에 직접적으로 작용하고 면역 억제를 간접적으로 일으킴으로써 친-종양(pro-tumor) 효과를 가지므로, 신체 자체의 면역계가 종양을 공격하는 것을 허용하지 않는다. 예를 들어, 다중 리간드를 통한 AHR 활성화는, FoxP3의 발현을 증가시키고, Foxp3+ T-조절 세포(Treg)라 불리는 억제 서브세트를 향한 CD4+ T-세포의 분극을 초래한다. 이러한 T-reg 세포는 활성화된 T 세포의 증식을 억제한다(Funatake 2005, 기타 참조). 흥미롭게도, 키누레닌은 AHR을 통해 면역 억제성 Treg를 유도하는 것으로 나타났다. 키누레닌은 AHR-널(null) T 세포에서 또는 AHR 길항제가 첨가될 때 T-reg 발생에 영향을 미치지 않는다(Mezrich). T-reg 이외에도, AHR 활성화는 또한 억제성 Tr1 T 세포의 확장으로 이어진다(Gandhi 2010). 또한, IDO의 발현은 종양 세포 및 T 세포 둘 다에서 AHR 활성화에 의해 조절되어 면역 억제를 증가시키는 것으로 나타났다(Vogel). 면역 억제 골수 세포에서 AHR의 역할도 있을 수 있다(Nguyen 2013). 면역 억제는 종종 고농도의 항-염증성 사이토카인들

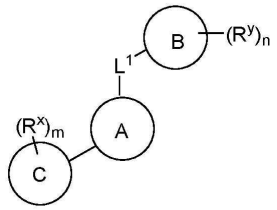
과 관련이 있으며, AHR이 이들 사이토카인 중 IL-10과 같은 다수의 사이토카인의 활성화에 관여한다는 증거가 있다(Gandhi 2010, Wagage 2014).

[0004] 질병, 장애 및 이와 관련된 병태를 치료하기 위한 AHR의 억제제를 개발하고자 하는 충족되지 않은 요구가 여전히 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물이 AHR의 억제제로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0006] [화학식 I]

[0007] 

[0008] 상기 화학식 I에서,

[0009] 각각의 변수는 본원에 정의되고 기술된 바와 같다.

[0010] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은, AHR과 관련된 다양한 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 병태는 본원에 기술된 것들을 포함한다.

[0011] 본 발명에 의해 제공되는 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적 현상에서의 AHR의 연구; 세포 내 신호 전달 경로의 연구; 및 *시험관 내* 또는 생체내*에서*의 신규한 AHR 억제제의 비교 평가에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본원에 기재된 화합물를 사용한 IL22 및 cyp1a1 RNA 발현 수준의 억제를 나타내는 플롯을 도시한다.

도 2는 본원에 기재된 화합물로의 활성화 T 세포의 처리에 의한 IL-22 단백질의 감소(상부) 및 IL-2의 증가(하부)를 나타내는 플롯을 도시한다.

도 3은 비히클, 본원에 기재된 화합물, 항-PD-1 및 이들의 조합을 사용한 CT26 효능 연구를 나타내는 플롯을 도시한다.

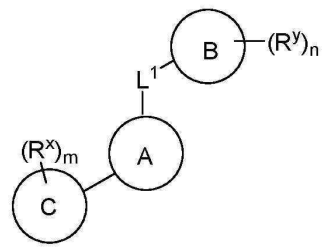
도 4는 비히클, 본원에 기재된 화합물, 항-PD-1 및 이들의 조합을 사용한 B16-IDO 효능 연구를 나타내는 플롯을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] ***1. 본 발명의 화합물의 일반적인 설명:***

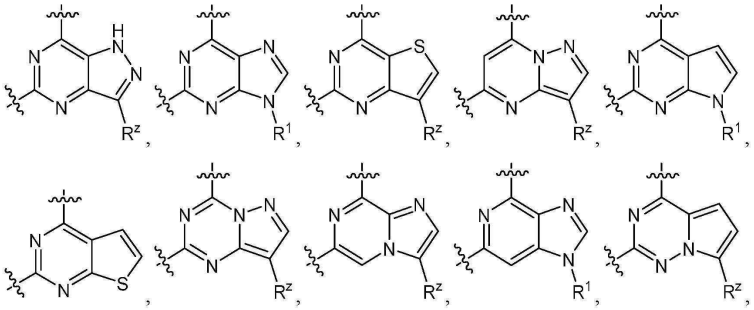
[0014] 몇몇 실시양태들에서, 본 발명은 AHR의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

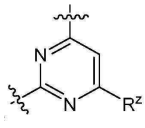
[0015] [화학식 I]

[0016] 

[0017] 상기 화학식 I에서,

[0018] 환 A는,

[0019] 

[0020] 및  로부터 선택되고;

[0021] 각각의 R^1은 독립적으로, R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ 또는 $-SO_2RN(R)_2$로부터 선택되고;

[0022] 각각의 R이 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이고;

[0023] R^x, R^y 및 R^z은 각각 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R 또는 $-SO_2R$로부터 선택되거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성하거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

[0024] m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0025] 환 B는, 페닐; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이고;

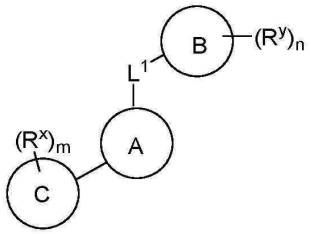
[0026] 환 C는, 페닐; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이고;

[0027] L^1은 공유 결합이거나, 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이고, L^1의 메틸렌 단위는 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, 또는 $-SO_2N(R)-$S로 임의로 대체되고;

[0028] -Cy-는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 본 발명은 AHR의 억제제를 제공하며, 이러한 화합물은 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

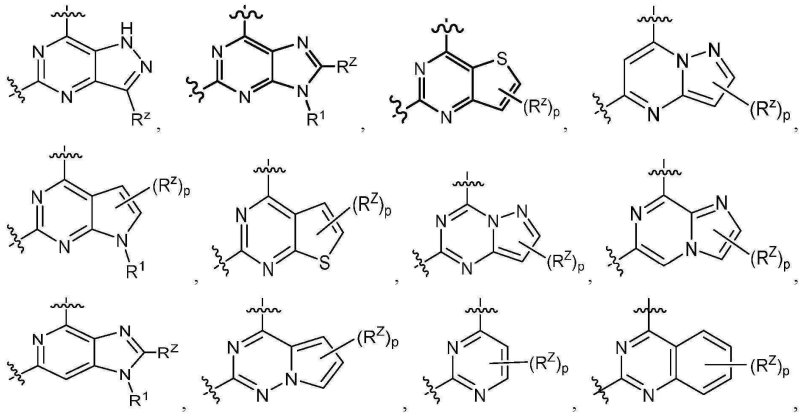
[0030] [화학식 I']

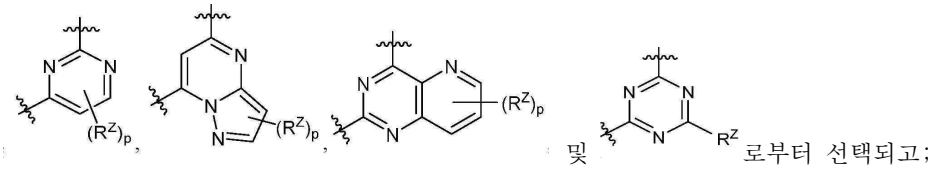


[0031]

[0032] 상기 화학식 I'에서,

[0033] 환 A는,

[0034] 

[0035]  및 로부터 선택되고;

[0036] 각각의 p는 독립적으로, 원자가(valency)가 허용하는 바에 따라 0, 1 또는 2이고;

[0037] 각각의 R^1은 독립적으로, R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ 또는 $-SO_2RN(R)_2$로부터 선택되고;

[0038] 각각의 R이 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이거나, 동일한 질소 상의 2개의 R이 이들의 개재되는 원자들과 함께 질소 이외에 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성하고;

[0039] R^x, R^y 및 R^z은 각각 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$로부터 선택되거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성하거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

[0040] m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

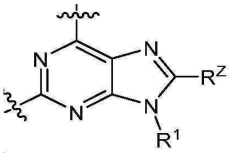
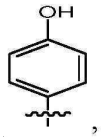
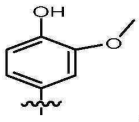
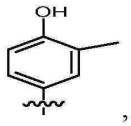
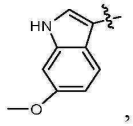
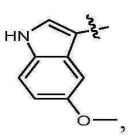
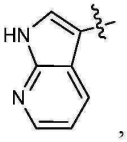
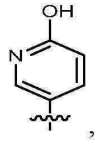
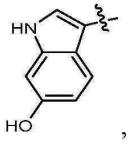
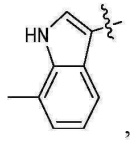
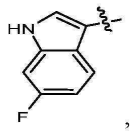
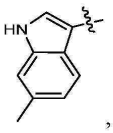
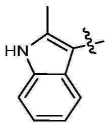
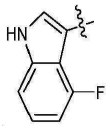
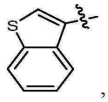
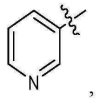
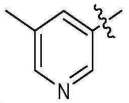
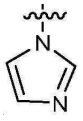
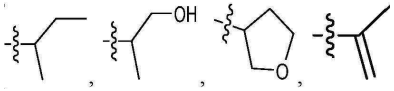
[0041] 환 B는, 페닐; 7원 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환; 질소,

산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12원 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

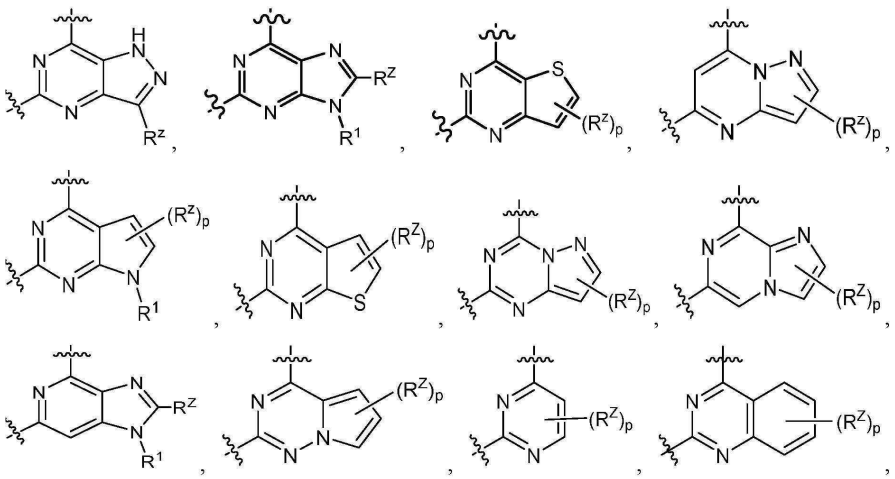
[0042] 환 C는, 페닐; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴 환이고;

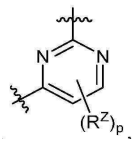
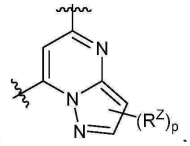
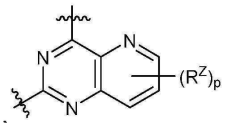
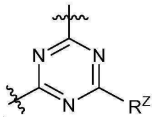
[0043] L^1은 공유 결합이거나, 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이고, L^1의 메틸렌 단위는 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R)-$S로 임의로 대체되고;

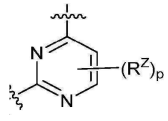
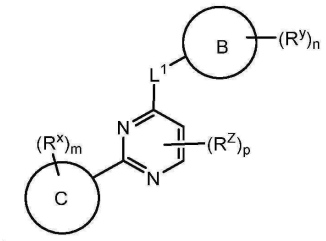
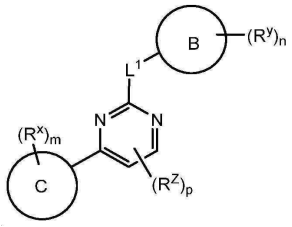
[0044] -Cy-는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하고, 단, 환 A가  인 경우, 환 B는,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이 아니고/아니거나, 환 C는,  ,  ,  또는  이 아니고/아니거나, R^1은  또는 이 아니다.

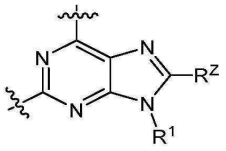
[0046] 일반적으로 상기 정의한 바와 같이, 환 A는,

[0047] 

[0048]    및  로부터 선택된다.

[0049] 당업자는 환 A의 배향이 다수 존재한다는 것을 쉽게 이해하고 인식할 것이다. 예를 들어, 명확성을 위해, 환 A가  이도록 선택될 때, 환 A가  로서 또는  로서 화학식 I 또는 화학식 I'로 배향되는 실시양태들이 구상될 수 있다. 따라서, 이러한 배향 모두 본 발명에 의해 고려된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하고, 단, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.



일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하고, 단, 환 A가 인 경우, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.

[0051] ***2. 화합물 및 정의:***

[0052] 본 발명의 화합물은 일반적으로 상기 기재된 것을 포함하고, 본원에 개시된 클래스, 서브 클래스 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용되는, 다음의 정의는 달리 지시되지 않는 한 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 식별된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은, 완전 포화이거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 쇄, 또는 완전 포화이거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미하지만, 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는 방향족(이는 본원에서 "카보사이클", "지환족" 또는 "사이클로알킬"로도 지칭된다)은 아니다. 달리 특정하지 않는 한, 지방족 그룹은 1개 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 그룹은 1개 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서 지방족 그룹은 1개 또는 2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전 포화이거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노사이클릭 C_3-C_6 탄화수소를 지칭하지만, 이는 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는 방향족이 아니다. 적합한 지방족 그룹은 선형 또는 분지형의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹, 및 이들의 혼성체(hybrid), 예를 들면, (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0054] 용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬 그룹을 지칭한다. 예시되는 저급 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 3급-부틸이다.

[0055] 용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬 그룹을 지칭한다.

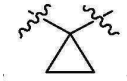
[0056] 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면, (3,4-디하이드로-2*H*-피롤릴에서와 같은) N, (피롤리디닐에서와 같은) NH 또는 (N-치환된 피롤리디닐에서와 같은) NR^+ 포함)를 의미한다.

[0057] 본원에서 사용되는, 용어 "불포화"란 모이어티(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

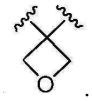
[0058] 본원에서 사용되는, 용어 "2가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 직쇄 또는 분지형, 탄화수소 쇄"는 본원에서 정의한 바와 같이 직쇄 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 쇄를 지칭한다.

[0059] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 그룹을 지칭한다. "알킬렌 쇄"는 폴리메틸렌 그룹, 즉, $-(CH_2)_n-$(여기서, n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다)이다. 치환된 알킬렌 쇄는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환체로 대체된 폴리메틸렌 그룹이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 그룹에 대해 후술되는 것들을 포함한다.

[0060] 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 그룹을 지칭한다. 치환된 알케닐렌 쇄는, 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 대체된 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 폴리메틸렌 그룹이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 그룹에 대해 후술하는 것들을 포함한다.

[0061] 본원에서 사용되는, 용어 "사이클로프로필레닐"은 하기 구조의 2가 사이클로프로필 그룹을 지칭한다:  .

[0062] 본원에서 사용되는, 용어 "사이클로부틸레닐"은 하기 구조의 2가 사이클로부틸 그룹을 지칭한다: .

[0063] 본원에서 사용되는, 용어 "옥세타닐"은 하기 구조의 2가 옥세타닐 그룹을 지칭한다:  .

[0064] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0065] 단독으로 사용되거나 "아르알킬," "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5개 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 상기 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고 상기 시스템에서 각각의 환은 3개 내지 7개의 환 원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0066] 단독으로 사용되거나 "아르알킬," "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 총 5개 내지 10개의 환 원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 상기 시스템에서 적어도 하나의 환은 방향족이고 상기 시스템에서 각각의 환은 3개 내지 7개의 환 원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴"은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이로 제한되지 않으며 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있는 방향족 환 시스템을 지칭한다. 또한, 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같이, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환에 융합된 그룹도 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"의 범위 내에 포함된다.

[0067] 단독으로 사용되거나 보다 큰 모이어티, 예를 들면, "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는, 5개 내지 10개의 환 원자, 바람직하게는 5개, 6개 또는 9개의 환 원자를 갖고, 사이클릭 어레이에 공유된 6개, 10개 또는 14개의 π 전자를 가지며, 탄소 원자 이외에 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하고, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4급화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴 그룹은, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디

닐, 및 프테리디닐을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한, 헤테로방향족 환이 하나 이상의 아릴, 지환족 또는 헤테로사이클릴 환에 융합되고, 라디칼 또는 부착점이 상기 헤테로방향족 환 상에 있는 그룹을 포함한다. 비제한적 예는, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹" 또는 "헤테로방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 상기 용어들 중의 어느 것이나 임의로 치환되는 환을 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 지칭하며, 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로, 임의로 치환된다.

[0068] 본원에서 사용되는, 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼" 및 "헤테로사이클릭 환"은 상호교환적으로 사용되며, 포화 또는 부분 불포화이고 탄소 원자 이외에 하나 이상의, 바람직하게는 1개 내지 4개의 상기 정의한 바와 같은 헤테로원자를 갖는 안정한 5원 내지 7원 모노사이클릭 또는 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 환 원자를 기준으로 사용하는 경우, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 환에서, 상기 질소는 (3,4-디하이드로-2*H*-피롤릴에서와 같이) N, (피롤리디닐에서와 같이) NH, 또는 (*N*-치환된 피롤리디닐에서와 같이) $^{+}$NR일 수 있다.

[0069] 헤테로사이클릭 환은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 그룹에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있으며, 상기 환 원자 중의 임의의 환 원자는 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 비제한적으로, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 환", "헤테로사이클릭 그룹", "헤테로사이클릭 모이어티" 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 또한 인돌리닐, 3*H*-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐과 같이, 헤테로사이클릴 환이 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 지환족 환에 융합되고 라디칼 또는 부착점이 헤테로사이클릴 환 상에 있는 그룹을 포함한다. 헤테로사이클릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬 그룹을 지칭하고, 상기 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로, 임의로 치환된다.

[0070] 본원에서 사용되는, 용어 "부분 불포화된"이란 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 환 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화된"은 다수의 불포화 위치를 갖는 환을 포함하지만, 본원에서 정의된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하지는 않는다.

[0071] 본원에서 기술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "임의로"가 앞에 있거나 없는 용어 "치환된"은, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 지시하지 않는 한, "임의로 치환된" 그룹은 상기 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에서 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과의 위치가 특정 그룹으로부터 선택되는 1개 초과의 치환체로 치환될 수 있고, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구상된 치환체들의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성하는 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은, 생산, 검측, 그리고 특정 실시양태에서, 회수, 정제 및 본원에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 노출될 때 실질적으로 변경되지 않은 화합물을 지칭한다.

[0072] "임의로 치환된" 그룹의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로, 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}$

3; -$(CH_2)_{0-4}$OC(O)R° ; -OC(O)$(CH_2)_{0-4}$SR-, SC(S)SR° ; -$(CH_2)_{0-4}$SC(O)R° ; -$(CH_2)_{0-4}$C(O)$NR°_2$; -C(S)$NR°_2$; -C(S)SR° ; -SC(S)SR° , -$(CH_2)_{0-4}$OC(O)$NR°_2$; -C(O)N(OR°)R° ; -C(O)C(O)R° ; -C(O)CH_2C(O)R° ; -C(NOR°)R° ; -$(CH_2)_{0-4}$SSR° ; -$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R° ; -$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR° ; -$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R° ; -S(O)$_2$$NR°_{2;}$ -$(CH_2)_{0-4}$S(O)R° ; -N(R°)S(O)$_2$$NR°_2$; -N(R°)S(O)$_2$R° ; -N(OR°)R° ; -C(NH)$NR°_2$; -P(O)$_2$R° ; -P(O)$R°_2$; -OP(O)$R°_2$; -OP(O)(OR°)$_2$; $SiR°_{3;}$ -(C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌)O-N(R°)$_2$; 또는 -(C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R°)$_2$이고, 여기서 각각의 R° 은 이하 정의되는 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 지방족, -CH_2Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph, -CH_2-(5원 또는 6원 헤테로아릴 환), 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환일 수 있거나, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 R ° 의 존재는, 이들의 개재되는 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 하기 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 3원 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0073] R° (또는 2개의 독립적인 R ° 의 존재가 이들의 개재되는 원자(들)와 함께 형성된 환)에 대한 적합한 1가 치환체는 독립적으로, 할로겐, -$(CH_2)_{0-2}R^•$, -(할로$R^•$), -$(CH_2)_{0-2}$OH, -$(CH_2)_{0-2}OR^•$, -$(CH_2)_{0-2}$CH$(OR^•)_2$; -O(할로$R^•$), -CN, -$N_{3,}$ -$(CH_2)_{0-2}$C(O)$R^•$, -$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH, -$(CH_2)_{0-2}$C(O)$OR^•$, -$(CH_2)_{0-2}SR^•$, -$(CH_2)_{0-2}$SH, -$(CH_2)_{0-2}NH_{2,}$ -$(CH_2)_{0-2}NHR^•$, -$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, -NO_2, -$SiR^•_3$, -O$SiR^•_3$, -C(O)$SR^•$, -(C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌)C(O)$OR^•$, 또는 -$SSR^•$이고, 여기서 각각의 $R^•$은 치환되지 않거나 앞에 "할로"가 있는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, -CH_2Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자에 대한 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0074] "임의로 치환된" 그룹의 포화 탄소 원자에 대한 적합한 2가 치환체는, =O, =S, =NNR^*_2, =NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, =NNHS(O)$_2R^*$, =NR^*, =NOR^*, -O($C(R^*_2)$)$_{2-3}$O-, 또는 -S($C(R^*_2)$)$_{2-3}$S-를 포함하며, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 존재는 수소, 이후 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다. "임의로 치환된" 그룹의 주변 치환 가능한 탄소에 결합된 적합한 2가 치환체는 -O(CR^*_2)$_{2-3}$O-를 포함하고, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 존재는, 수소, 이후 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다.

[0075] R^*의 지방족 그룹에 대한 적합한 치환체는, 할로겐, -$R^•$, -(할로$R^•$), -OH, -$OR^•$, -O(할로$R^•$), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR^1, -NH_2, -$NHR^•$, -$NR^•_2$, 또는 -NO_2를 포함하고, 여기서 각각의 $R^•$은 치환되지 않거나 앞에 "할로"가 있는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, -CH_2Ph, -O$(CH_2)_{0-1}$Ph, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환으로부터 선택된다.

[0076] "임의로 치환된" 그룹의 치환 가능한 질소 상의 적합한 치환체는, -$R^†$, -$NR^†_2$, -C(O)$R^†$, -C(O)$OR^†$, -C(O)C(O)$R^†$, -C(O)CH_2C(O)$R^†$, -S(O)$_2R^†$, -S(O)$_2NR^†_2$, -C(S)$NR^†_2$, -C(NH)$NR^†_2$, 또는 -N($R^†$)S(O)$_2R^†$을 포함하고, 여기서 각각의 $R^†$는 독립적으로, 수소, 이후 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 -OPh, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, 2개의 독립적인 $R^†$의 존재는, 이들의 개재되는 원자(들)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환되지 않은 3원 내지 12원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한

다.

[0077] $R^{\dagger}$의 지방족 그룹에 대한 적합한 치환체는 독립적으로, 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}{}_2$, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 치환되지 않거나 앞에 "할로"가 있는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 환이다.

[0078] 본원에서 사용되는, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고 타당한 이익/위험 비를 갖는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 버지(S. M. Berge) 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기재하였다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가 염의 예는, 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 형성하거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성한 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

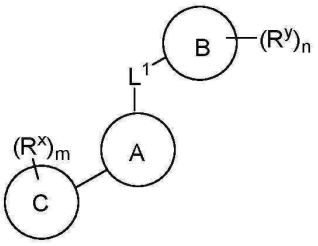
[0079] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짝이온을 사용하여 형성한 아민 양이온을 포함한다.

[0080] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, 및 기하 이성체(또는 형태 이성체)) 형태: 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, Z 및 E 이중결합 이성체, 및 Z 및 E 형태 이성체를 포함한다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 단일 입체 화학적 이성체, 및 에난티오머, 부분입체 이성체 및 기하(또는 형태) 혼합물도 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토토머 형태는 본 발명의 범위 내에 속한다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소로 대체된 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 분석 기구로서, 생물학적 분석에서 탐침으로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0081] ***3. 예시 실시양태의 설명:***

[0082] 특정 실시양태에서, 본 발명은 AHR의 억제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

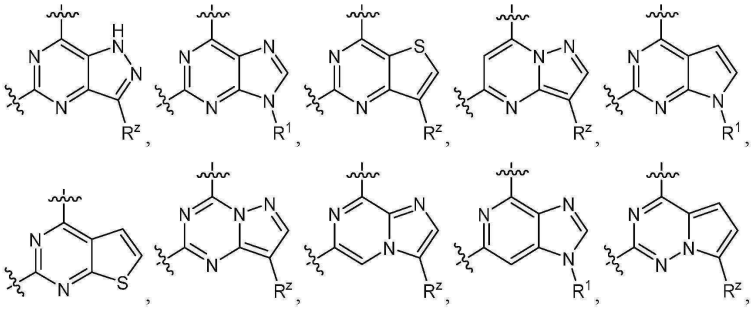
[0083] [화학식 I]



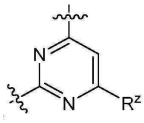
[0084]

[0085] 상기 화학식 I에서,

[0086] 환 A는,



[0087]

[0088] 및  로부터 선택되고;

[0089] 각각의 R^1은 독립적으로, R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$ 또는 $-SO_2RN(R)_2$로부터 선택되고;

[0090] 각각의 R이 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이고;

[0091] R^x, R^y 및 R^z은 각각 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R 또는 $-SO_2R$로부터 선택되거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성하거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

[0092] m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0093] 환 B는, 페닐; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이고;

[0094] 환 C는, 페닐; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이고;

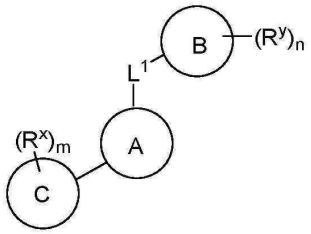
[0095] L^1은, 공유 결합이거나, 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이고, L^1의 메틸렌 단위는 -Cy-,

-O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -SO_2-, -N(R)SO_2-, 또는 -SO_2N(R)-S로 임의로 대체되고;

[0096] -Cy-는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본 발명은 AHR의 억제제를 제공하며, 이러한 화합물은 화학식 I'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

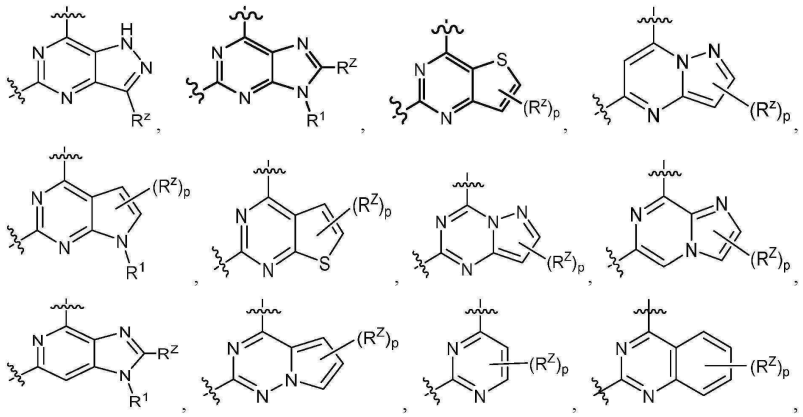
[0098] [화학식 I']



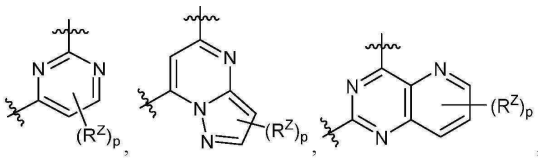
[0099]

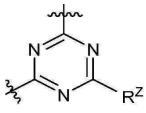
[0100] 상기 화학식 I'에서,

[0101] 환 A는,



[0102]



[0103] 및  로부터 선택되고;

[0104] 각각의 p는 독립적으로, 원자가가 허용하는 바에 따라 0, 1 또는 2이고;

[0105] 각각의 R^1은 독립적으로, R, -C(O)R, -C(O)OR, -SO_2R, -C(O)N$(R)_2$ 또는 -SO_2RN$(R)_2$로부터 선택되고;

[0106] 각각의 R이 독립적으로, 수소, 중수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 카보사이클릭 환, 페닐, 8원 내지 10원 바이사이클릭 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로방향족 환으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이거나, 동일한 질소 상의 2개의 R이 이들의 개재되는 원자들과 함께 질소 이외에 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 7원 포화, 부분 불포화 또는 방향족 환을 형성하고;

[0107] R^x, R^y 및 R^z은 각각 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$로부터 선택되거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성하거나; 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성하고;

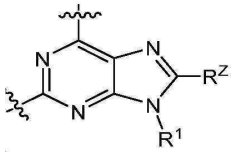
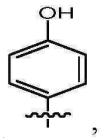
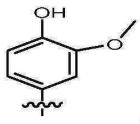
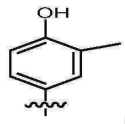
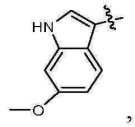
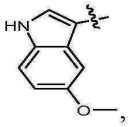
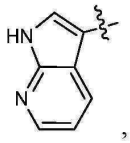
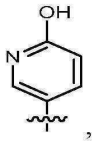
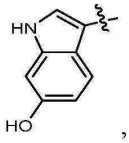
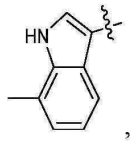
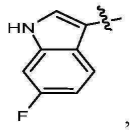
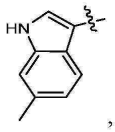
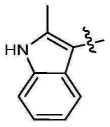
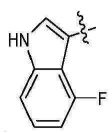
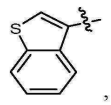
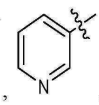
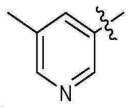
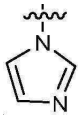
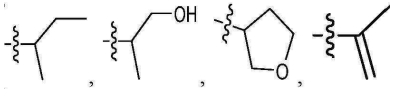
[0108] m 및 n은 각각 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0109] 환 B는, 페닐; 7원 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12원 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

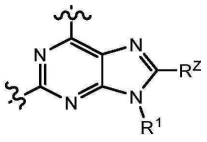
[0110] 환 C는, 페닐; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴 환이고;

[0111] L^1은, 공유 결합이거나, 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이고, L^1의 메틸렌 단위는 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$ 또는 $-SO_2N(R)-S$로 임의로 대체되고;

[0112] -Cy-는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 8원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 2가 포화, 부분 불포화 또는 방향족 바이사이클릭 환이다.

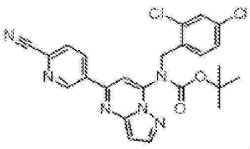
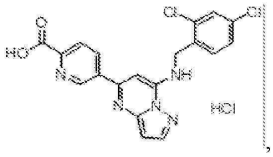
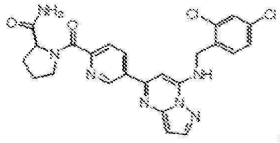
[0113] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하고, 단, 환 A가  인 경우, 환 B는,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이 아니고/아니거나, 환 C는,  ,  ,  또는  이 아니고/아니거나, R^1은  , 또는 이 아니다.

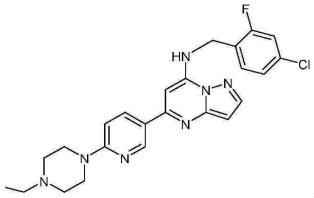
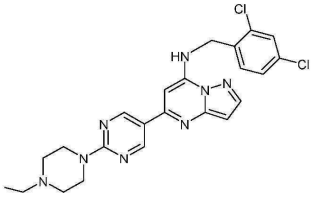
[0114] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하며, 단, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.

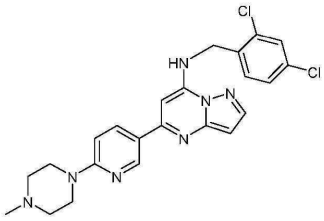
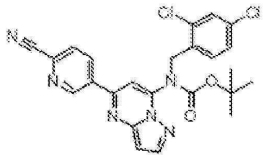
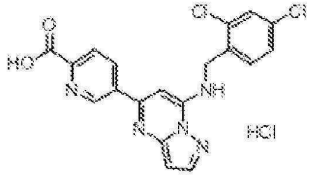
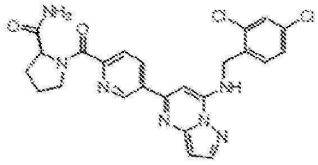
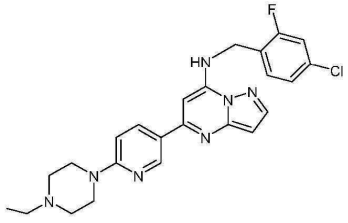
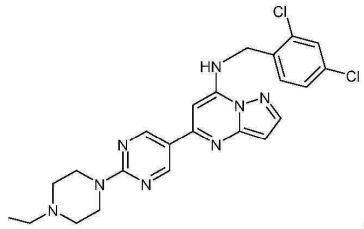


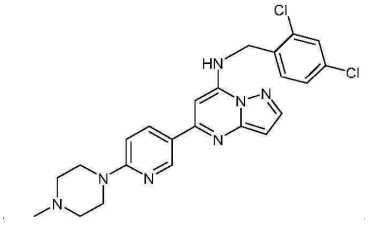
일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가 인 경우, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.

[0115] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하며, 단, 상기 화합물은,

[0116]  ,  ,  ,

[0117]  ,  또는

[0118]  이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은   이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은  이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은  이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은  이외의 것이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은



이외의 것이다.

[0119] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, R^1은 R, -C(O)R, -C(O)OR, $-SO_2R$, $-C(O)N(R)_2$, 또는 $-SO_2RN(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1은 R이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^1은 -C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 $-SO_2RN(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1은 중수소이다. 일부 실시양태에서, R^1은 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이다. 일부 실시양태에서, R^1은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0120] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, 각각의 R^x는 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$이거나, 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^x는 동일하다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^x는 상이하다. 일부 실시양태에서, R^x는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^x는 R이다. 일부 실시양태에서, R^x는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^x는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^x는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^x는 -OR이다. 일부 실시양태에서, R^x는 -SR이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-N(R)C(O)R$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-C(O)N(R)OR$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-N(R)C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-N(R)C(O)OR$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-OC(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-N(R)SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-SO_2RN(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 -C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^x는 -C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-CO(O)R$이다. 일부 실시양태에서, R^x는 -S(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^x는 $-SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R^x가 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^x는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^x는 중수소이다. 일부 실시양태에서, R^x는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이다. 일부 실시양태에서, R^x는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0121] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, 각각의 R^y는 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$이거나, 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^y는 동일하다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^y는 상이하다. 일부 실시양태에서, R^y는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^y는 R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^y는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^y는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -OR이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -SR이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^y는

-C(O)N(R)OR이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -N(R)C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-N(R)C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -N(R)C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-OC(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-N(R)SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-SO_2RN(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -CO(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 -S(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^y는 $-SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 상의 2개의 R^y가 함께 =O 또는 =S를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^y는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^y는 중수소이다. 일부 실시양태에서, R^y는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이다. 일부 실시양태에서, R^y는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0122] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, 각각의 R^z는 독립적으로, R, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR, -SR, $-N(R)_2$, -N(R)C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, 또는 $-SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^z는 R이다. 일부 실시양태에서, R^z는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^z는 시아노이다. 일부 실시양태에서, R^z는 니트로이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -OR이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -SR이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -C(O)N(R)OR이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -N(R)C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-N(R)C(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -N(R)C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-OC(O)N(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-N(R)SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-SO_2RN(R)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -C(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -C(O)OR이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -CO(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^z는 -S(O)R이다. 일부 실시양태에서, R^z는 $-SO_2R$이다. 일부 실시양태에서, R^z는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^z는 중수소이다. 일부 실시양태에서, R^z는 C_{1-6} 지방족으로부터 선택되는 임의로 치환되는 그룹이다. 일부 실시양태에서, R^z는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0123] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, p는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 0이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0124] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 3이다. 일부 실시양태에서, n은 4이다. 일부 실시양태에서, n은 5이다. 일부 실시양태에서, n은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0125] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, m은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 3이다. 일부 실시양태에서, m은 4이다. 일부 실시양태에서, m은 5이다. 일부 실시양태에서, m은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

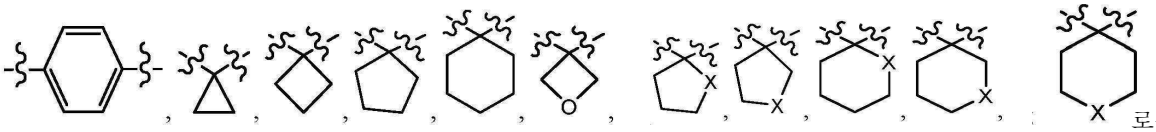
[0126] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, 환 B는, 페닐; 7원 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12원 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 7원 내지 10원 바이사이클릭 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 환이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 12원 내지 15원 부분 불포화 또는 방향족 트리사이클릭 환이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 질소, 산소 및 황으로

부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 페닐이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐, 인돌리칼, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이다. 일부 실시양태에서, 환 B는, 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0127] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, 환 C는, 페닐; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로방향족 환; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 환이다. 일부 실시양태에서, 환 C는, 페닐이다. 일부 실시양태에서, 환 C는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로아릴 환이다. 일부 실시양태에서, 환 C는, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4*H*-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 또는 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온이다. 일부 실시양태에서, 환 C는, 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

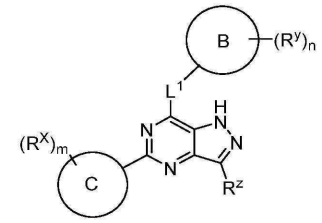
[0128] 위에서 일반적으로 정의한 바와 같이, L^1은 공유 결합이거나, 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이고, L^1의 메틸렌 단위는 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, $-SO_2-$, $-N(R)SO_2-$, 또는 $-SO_2N(R)-$S로 대체된다. 일부 실시양태에서, L^1은 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, L^1은 임의로 치환되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄이다. 일부 실시양태에서, L^1은 -Cy-이다. 일부 실시양태에서, L^1은, 페닐렌, 헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸레닐, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 또는 옥세타닐이다. 일부 실시양태에서, L^1은 -NR-이다. 일부 실시양태에서, L^1은 $-N(CH_2)_2-$이다. 일부 실시양태에서, L^1은 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0129] 일부 실시양태에서, -Cy-는, 페닐렌, 헤테로사이클릴렌, 헤테로아릴렌, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸레닐, 사이클로펜틸렌, 사이클로헥실렌 및 옥세타닐이다. 일부 실시양태에서, -Cy-는,

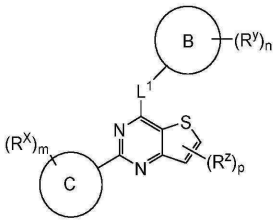


로부터 선택되고, 여기서 X는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자이다. 일부 실시양태에서, -Cy-는 하기 표 1에 도시된 것들로부터 선택된다.

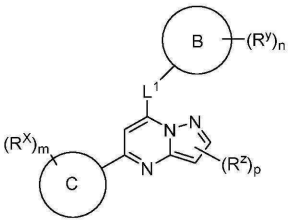
[0130] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, **I-j**, **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, **I-o** 및 **I-p**:



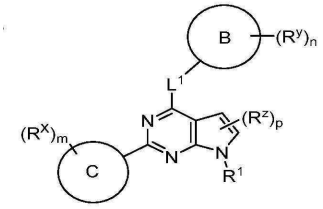
I-a



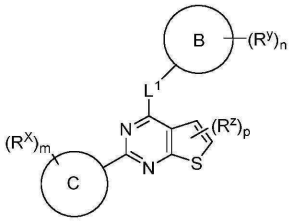
I-b



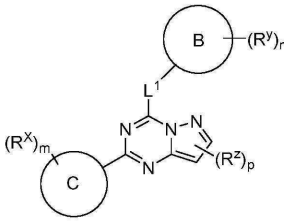
I-c



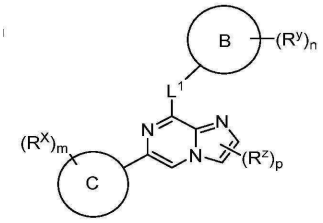
I-d



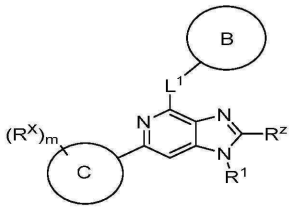
I-e



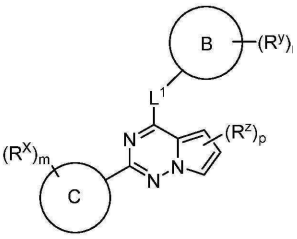
I-f



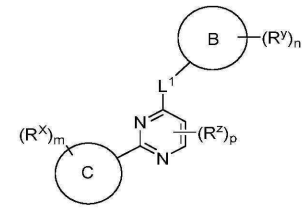
I-g



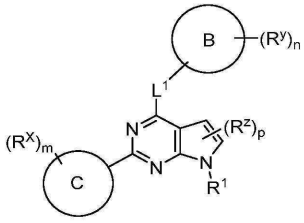
I-h



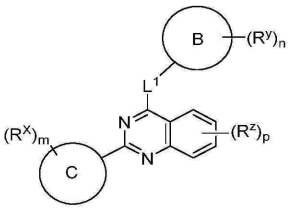
I-i



I-j

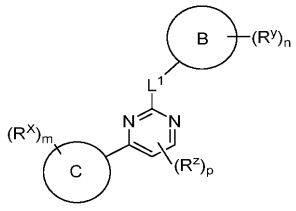


I-k

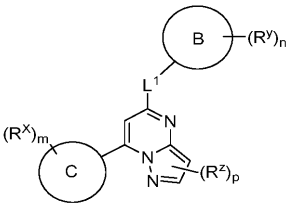


I-l

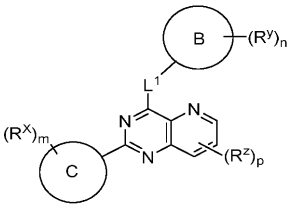
[0131]



I-m

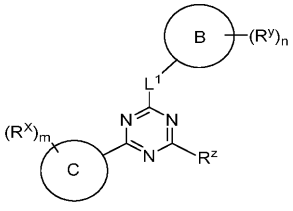


I-n



I-o

및



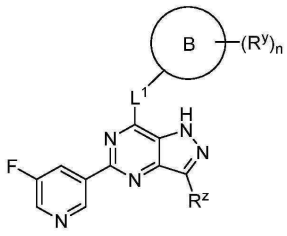
I-p

[0132]

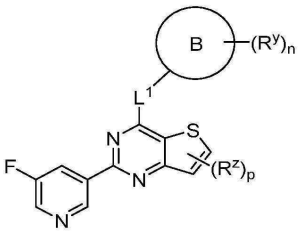
[0133] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

[0134] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, II-j, II-k, II-l, II-m, II-n, II-o 및 II-p:

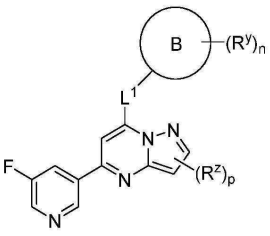
[0135]



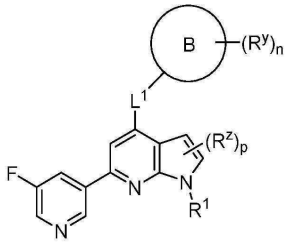
II-a



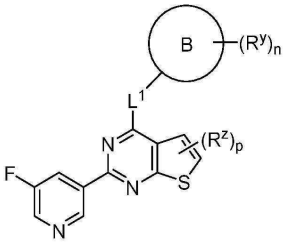
II-b



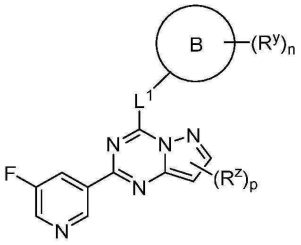
II-c



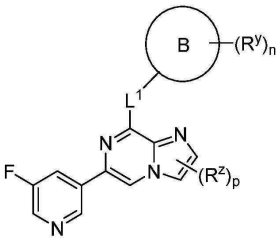
II-d



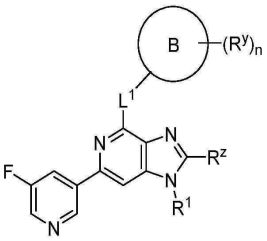
II-e



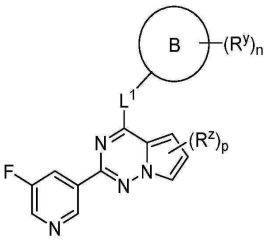
II-f



II-g

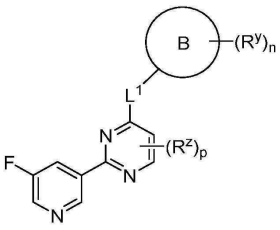


II-h

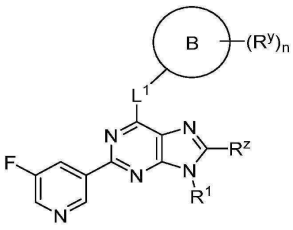


II-i

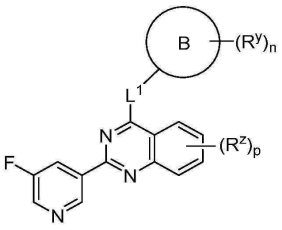
[0136]



II-j

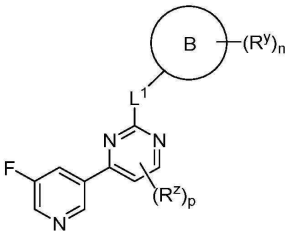


II-k

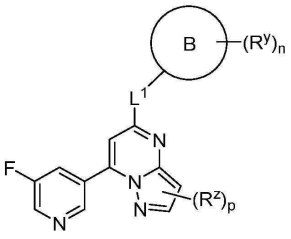


II-l

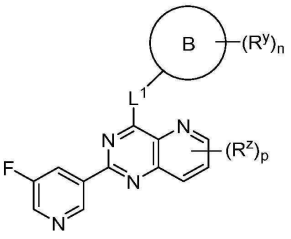
[0137]



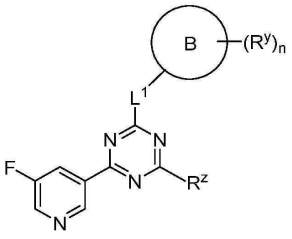
II-m



II-n



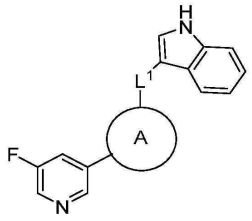
II-o 및



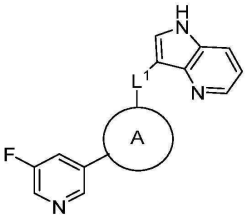
II-p

[0138] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

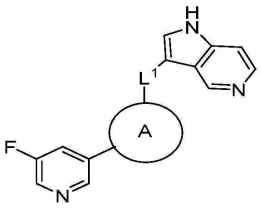
[0139] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, III-i, III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, III-p, III-q, III-r, III-s, III-t, III-u, III-v, III-w, III-x, III-y, III-z, III-aa, III-bb, III-cc, III-dd, III-ee, III-ff, III-gg, III-hh, III-ii, III-jj 및 III-kk:



III-a

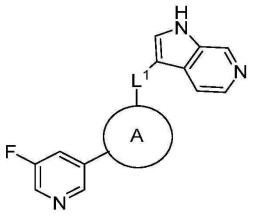


III-b

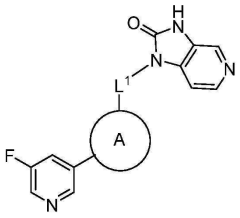


III-c

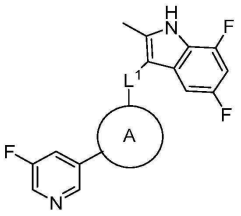
[0140]



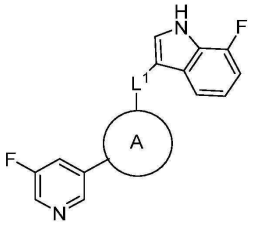
III-d



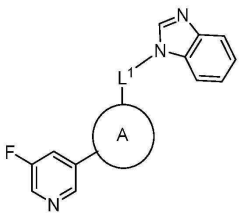
III-e



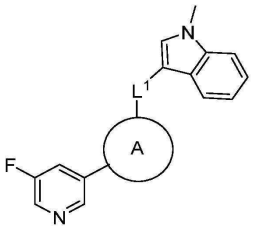
III-f



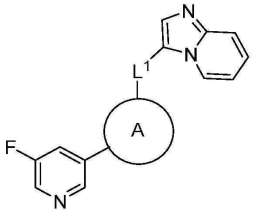
III-g



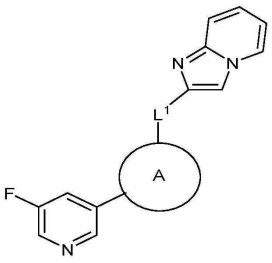
III-h



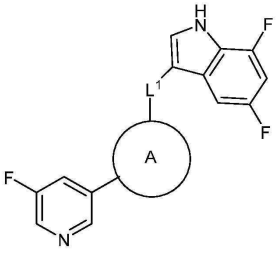
III-i



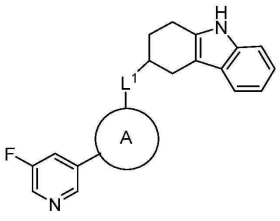
III-j



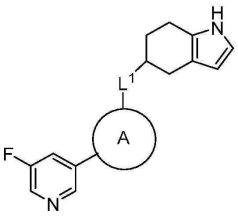
III-k



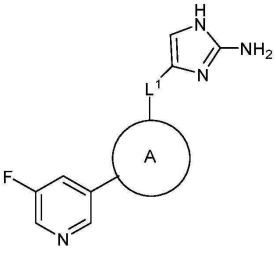
III-l



III-m

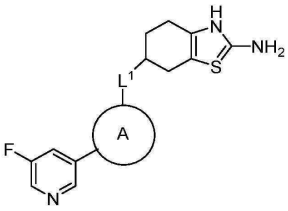


III-n

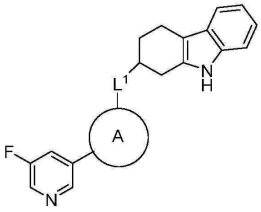


III-o

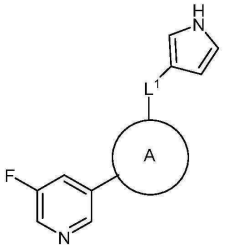
[0141]



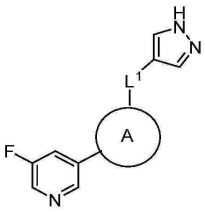
III-p



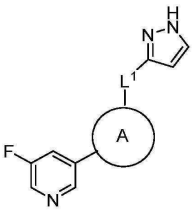
III-q



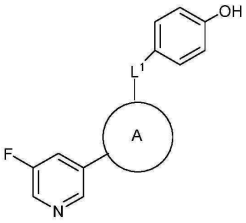
III-r



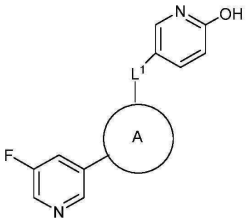
III-s



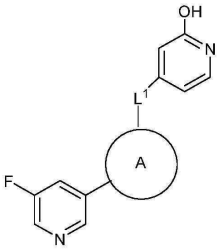
III-t



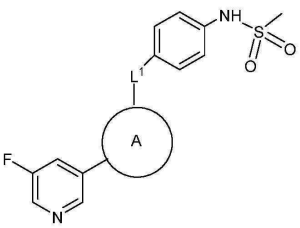
III-u



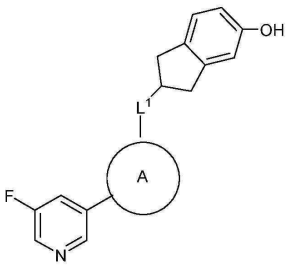
III-v



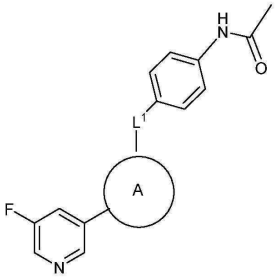
III-w



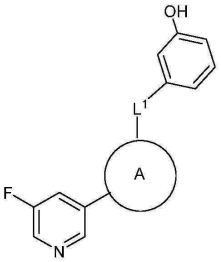
III-x



III-y

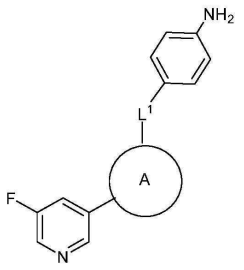


III-z

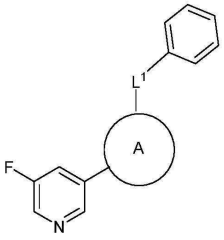


III-aa

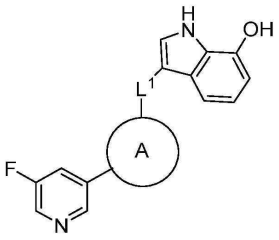
[0142]



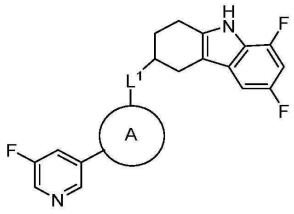
III-bb



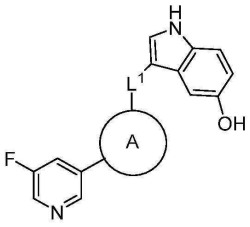
III-cc



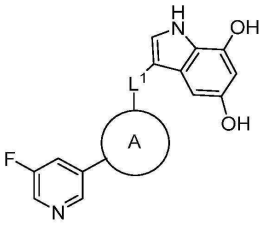
III-dd



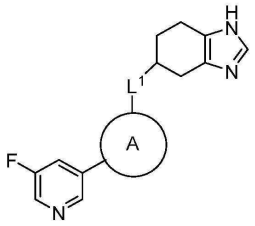
III-ee



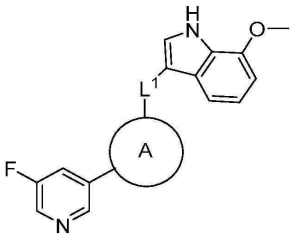
III-ff



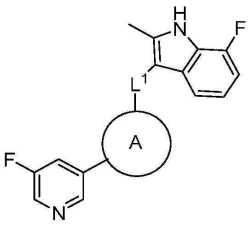
III-gg



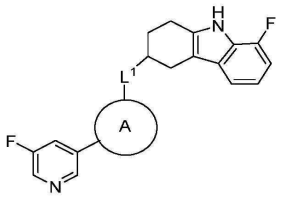
III-hh



III-ii



III-jj 및

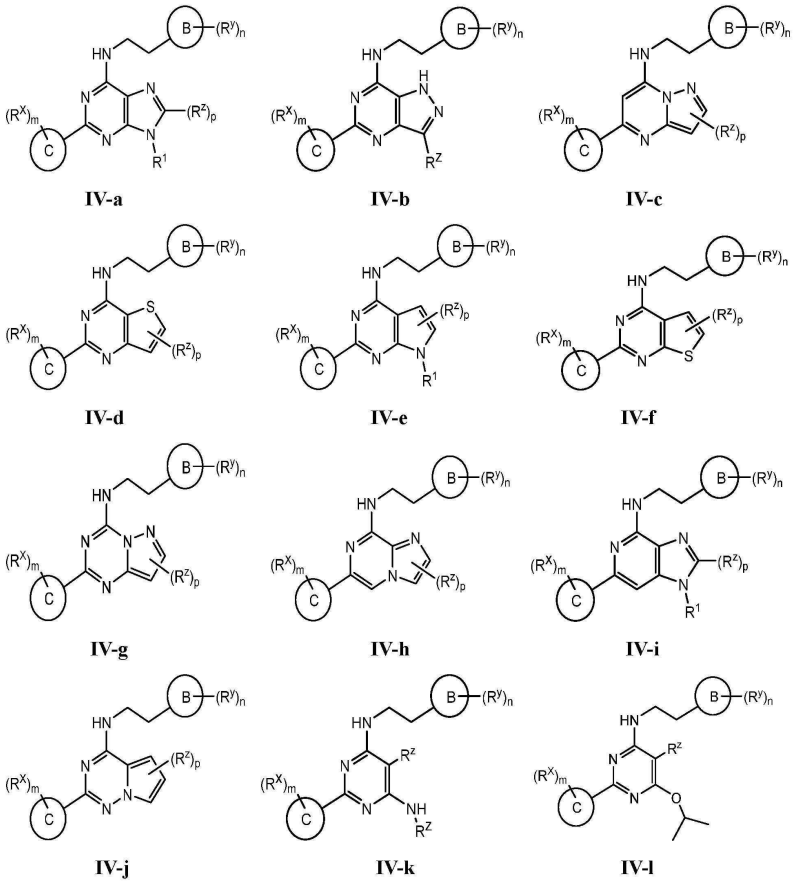


III-kk

[0143]

[0144] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

[0145] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV-e, IV-f, IV-g, IV-h, IV-i, IV-j, IV-k, IV-l, IV-m, IV-n, IV-o, IV-p 및 IV-q:



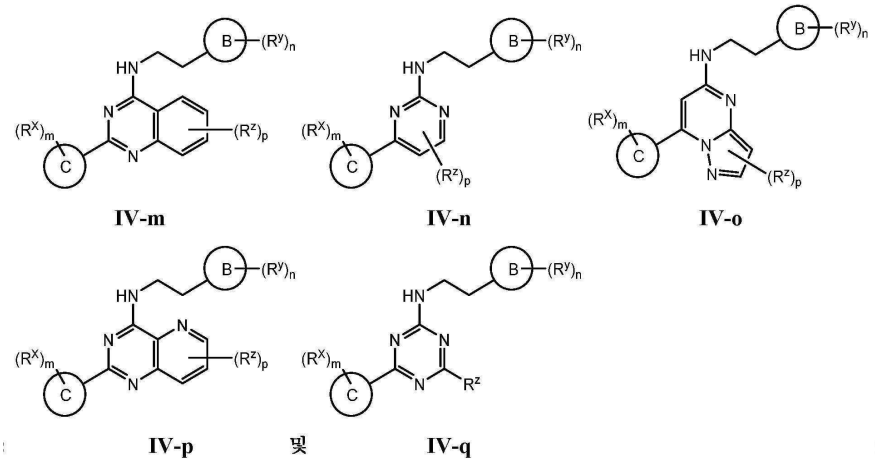
IV-a IV-b IV-c

IV-d IV-e IV-f

IV-g IV-h IV-i

IV-j IV-k IV-l

[0146]



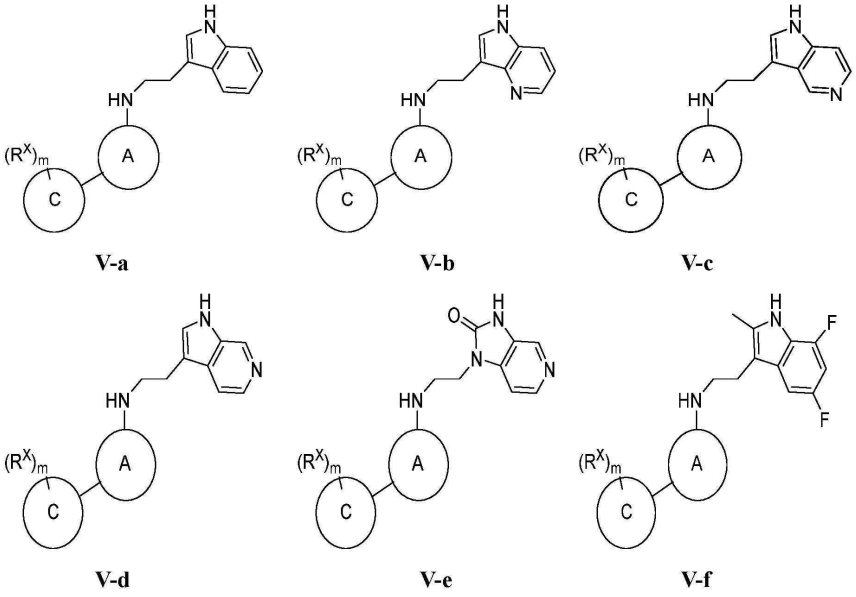
IV-m IV-n IV-o

IV-p 및 IV-q

[0147]

[0148] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

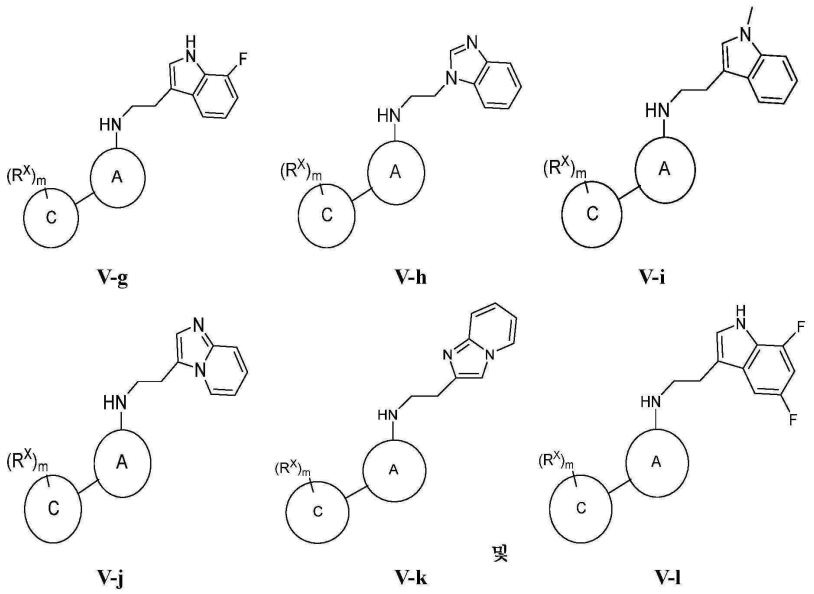
[0149] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 V-a, V-b, V-c, V-d, V-e, V-f, V-g, V-h, V-i, V-j, V-k 및 V-l:



V-a V-b V-c

V-d V-e V-f

[0150]



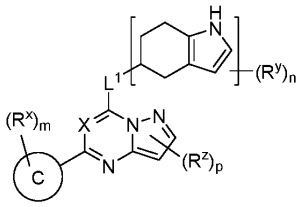
V-g V-h V-i

V-j V-k 및 V-l

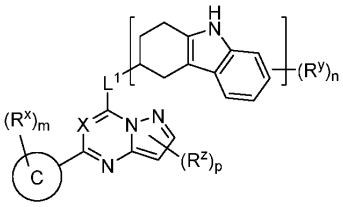
[0151]

[0152] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

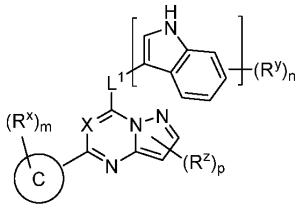
[0153] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VI-a, VI-b, VI-c, VI-d, VI-e 및 VI-f:



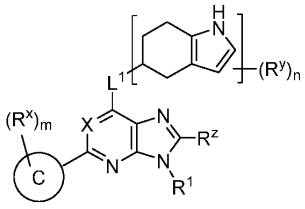
VI-a



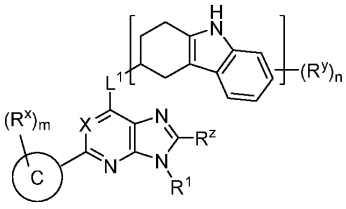
VI-b



VI-c

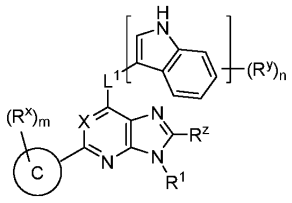


VI-d



VI-e

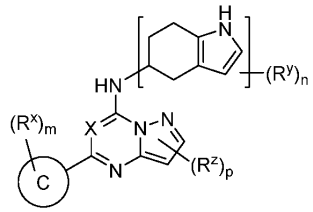
[0154] 및



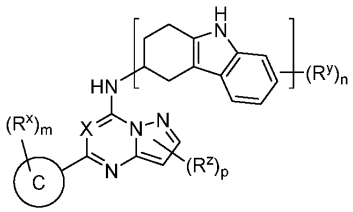
VI-f

[0155] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

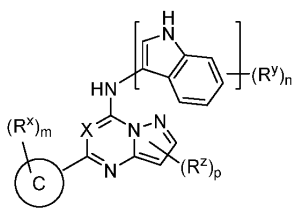
[0156] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VII-a, VII-b, VII-c, VII-d, VII-e, VII-f 및 VII-g:



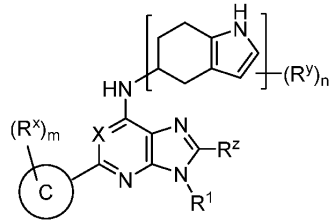
VII-a



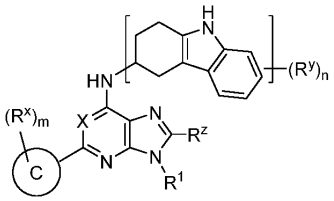
VII-b



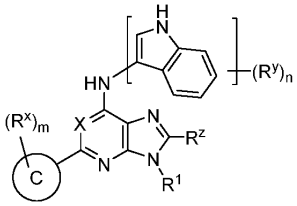
VII-c



VII-d

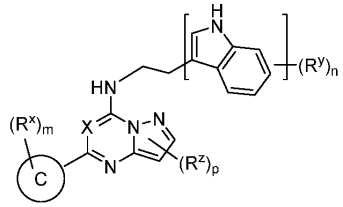


VII-e



VII-f

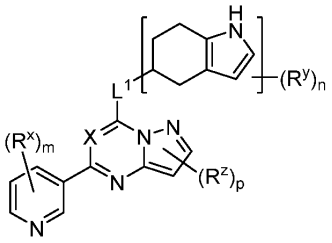
[0157] 및



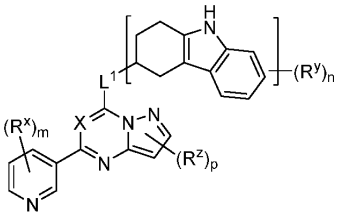
VII-g

[0158] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

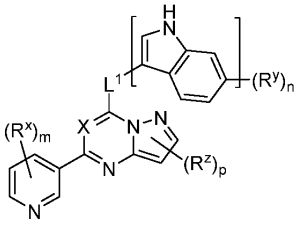
[0159] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, VIII-e 및 VIII-f:



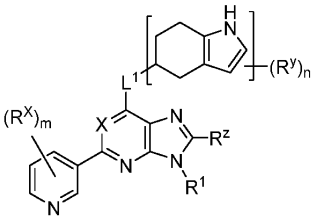
VIII-a



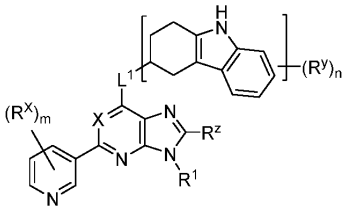
VIII-b



VIII-c

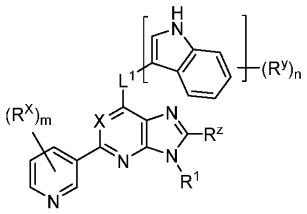


VIII-d



VIII-e

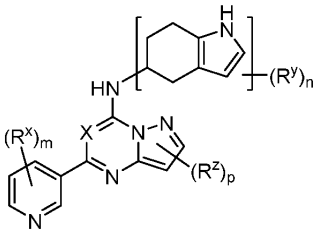
[0160] 및



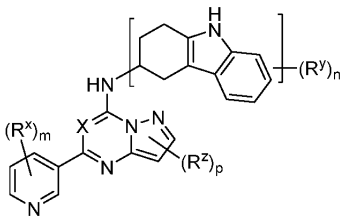
VIII-f

[0161] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IX-a, IX-b 및 IX-c:

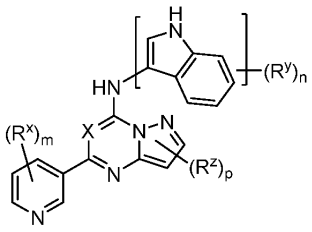


IX-a



IX-b

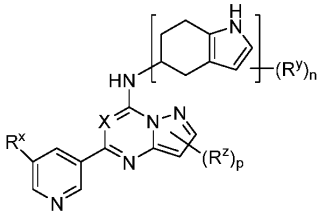
[0163] 및



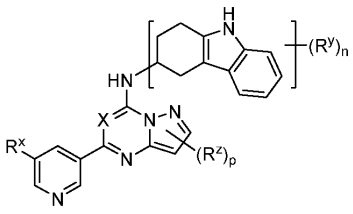
IX-c

[0164] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

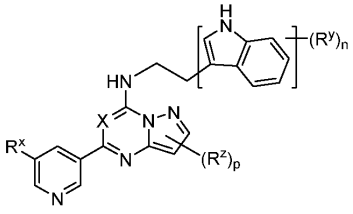
[0165] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f, X-g, X-h 및 X-i:



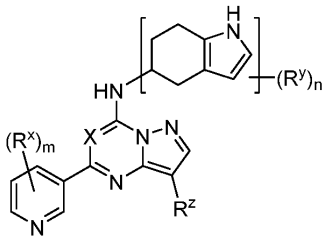
X-a



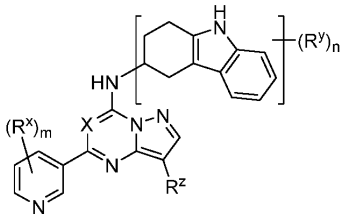
X-b



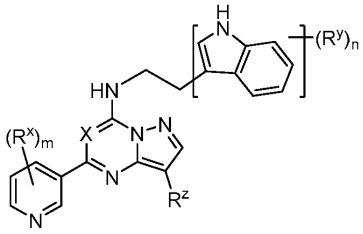
X-c



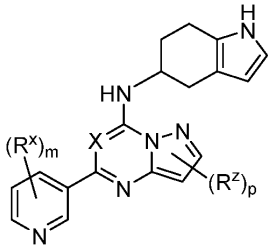
X-d



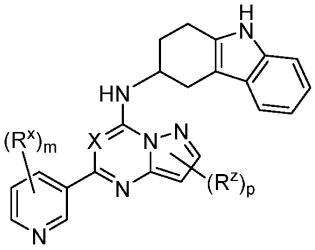
X-e



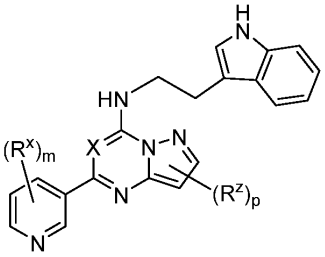
X-f



X-g



X-h

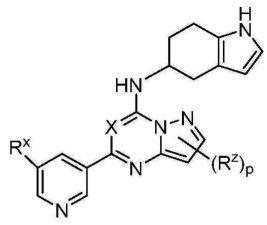


X-i

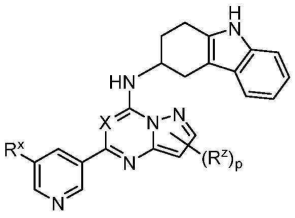
[0166]

[0167] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

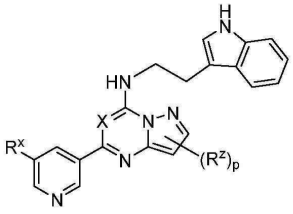
[0168] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f, XI-g, XI-h 및 XI-i:



XI-a

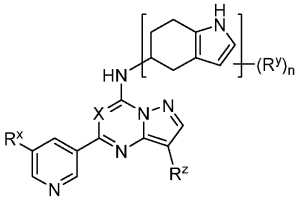


XI-b

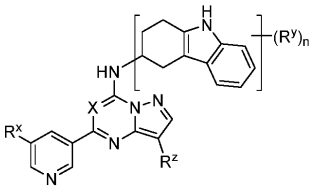


XI-c

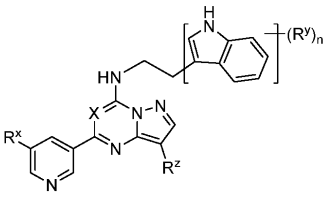
[0169]



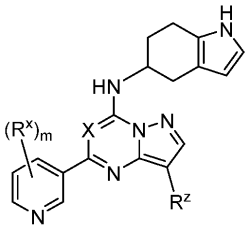
XI-d



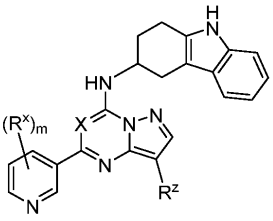
XI-e



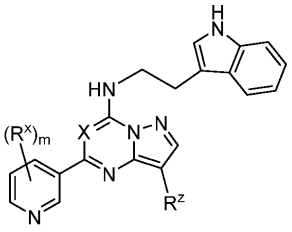
XI-f



XI-g



XI-h 및

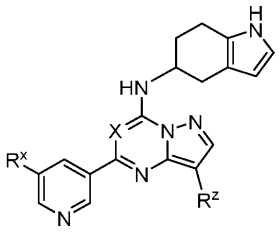


XI-i

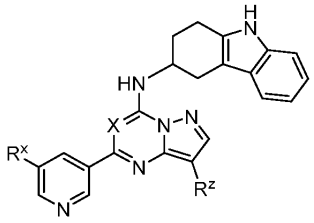
[0170]

[0171] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

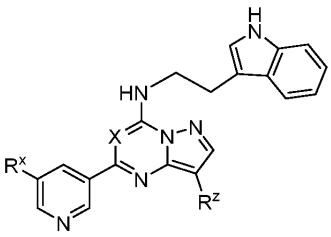
[0172] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 XII-a, XII-b 및 XI-c:



XII-a



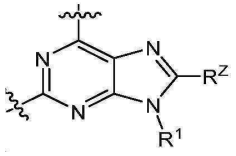
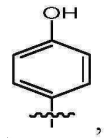
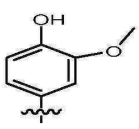
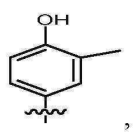
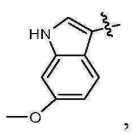
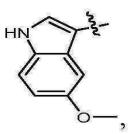
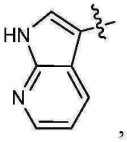
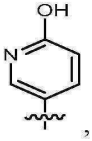
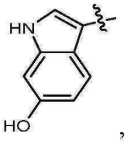
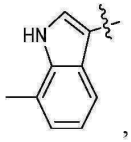
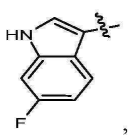
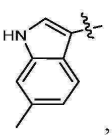
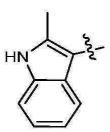
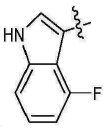
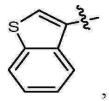
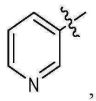
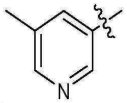
XII-b 및

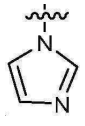
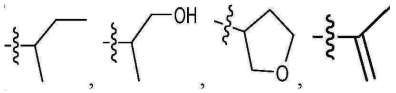


XII-c

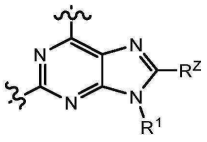
[0173]

[0174] 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물을 제공하며, 상기 화학식들에서, X는 N 또는 CH이고, 각각의 변수는 본원에 정의되고 상기 화학식 I 및 화학식 I'에 대한 실시양태에 기술되거나 본원의 실시양태에서 단독으로 또는 조합해서 기술된 바와 같다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하고, 단, 환 A가  인 경우, 환 B는,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이 아니고/아니거나, 환 C는,  ,  , 

또는  이 아니고/아니거나, R^1은  또는 이 아니다.

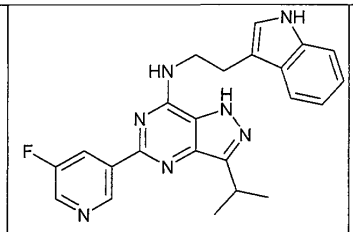
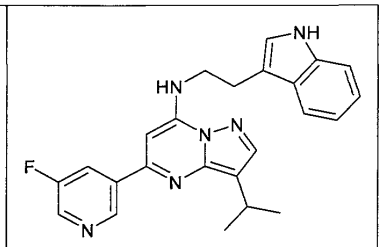
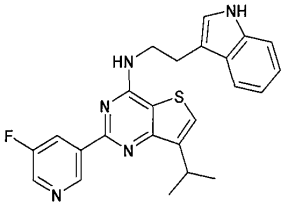
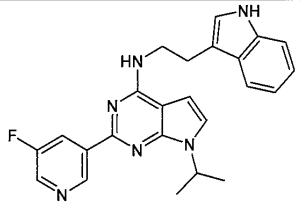
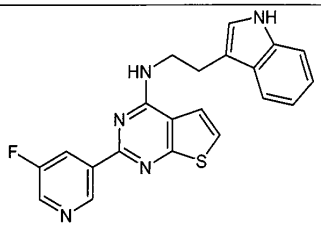
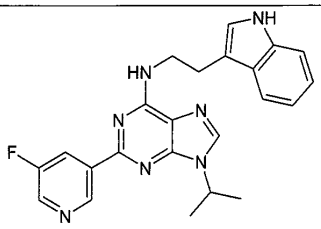
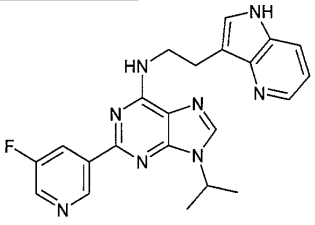
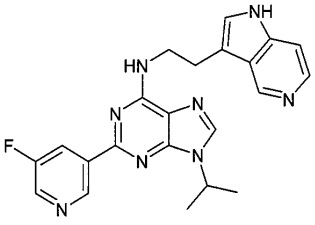
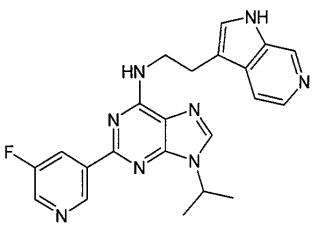
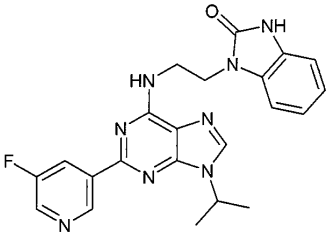
[0176] 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하며, 단, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.

일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물을 제공하며, 단, 환 A가  인 경우, L^1은 $-NHCH_2CH_2-$가 아니다.

[0177] 본 발명의 예시 화합물은 표 1에 제시하였다.

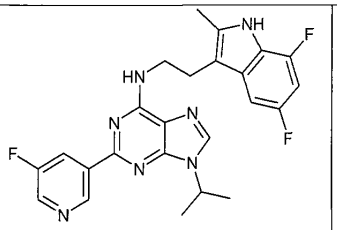
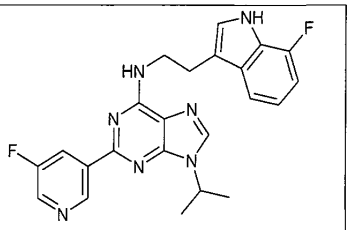
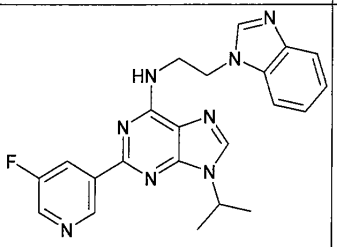
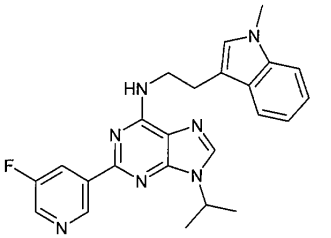
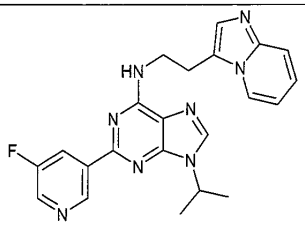
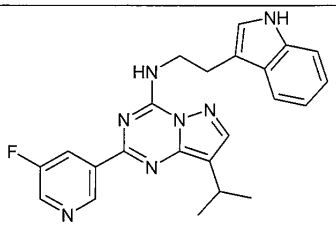
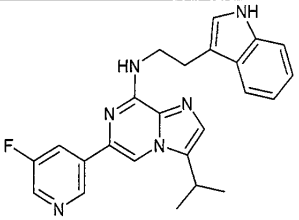
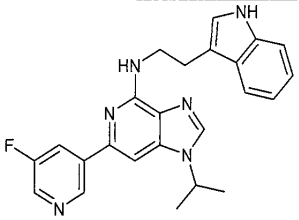
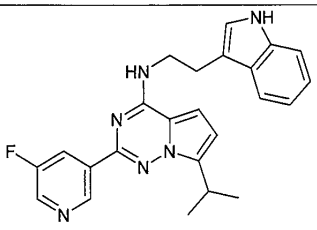
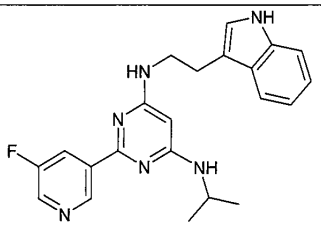
표 1

화학식 I의 예시 화합물

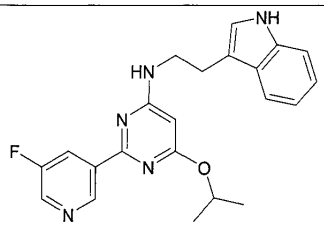
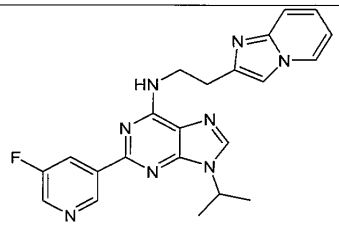
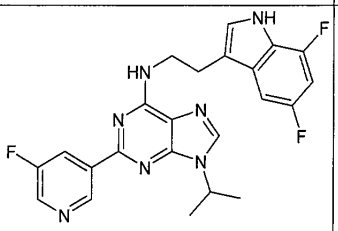
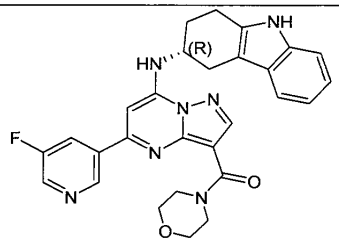
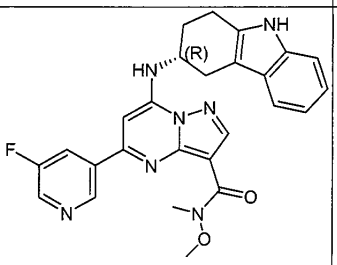
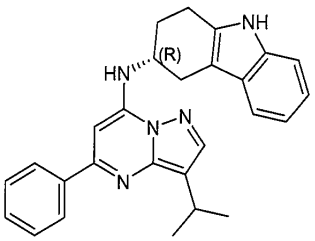
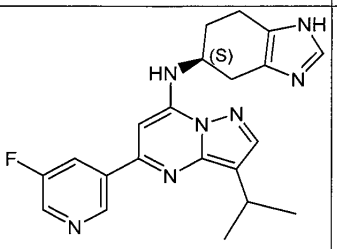
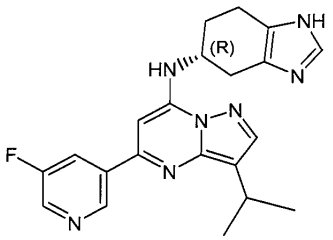
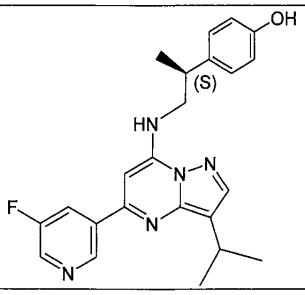
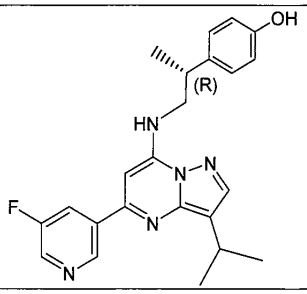
I-1		**I-2**	
I-3		**I-4**	
I-5		**I-6**	
I-7		**I-8**	
I-9		**I-10**	

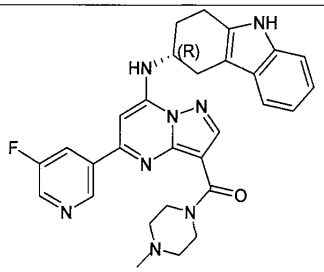
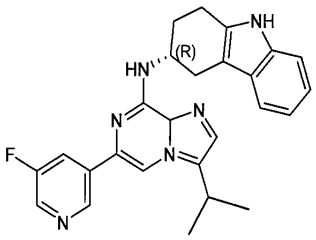
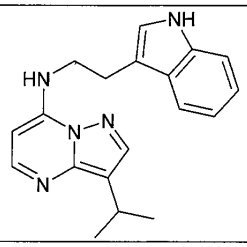
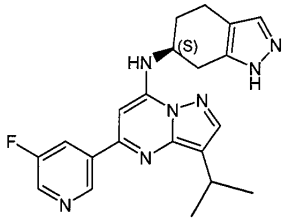
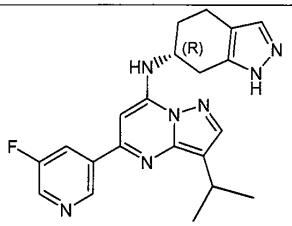
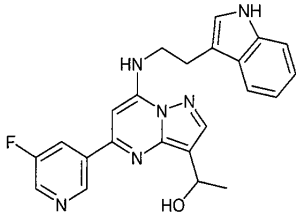
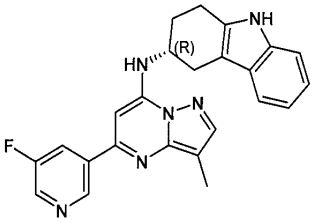
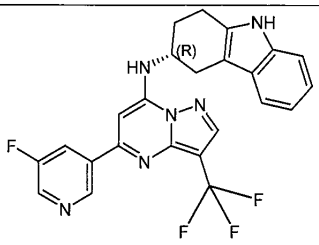
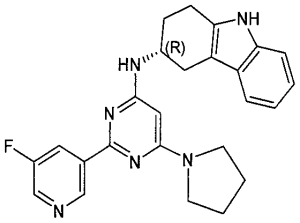
[0178]

[0179]

I-11		**I-12**	
I-13		**I-14**	
I-15		**I-16**	
I-17		**I-18**	
I-19		**I-20**	

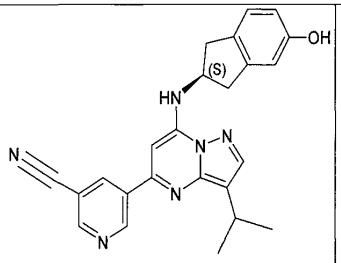
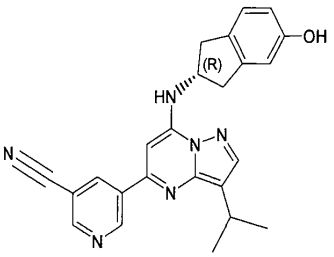
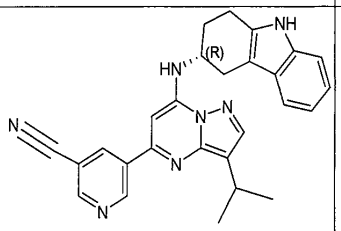
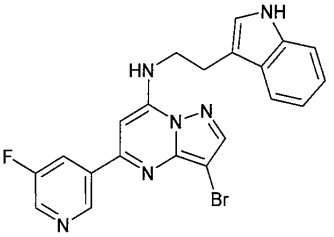
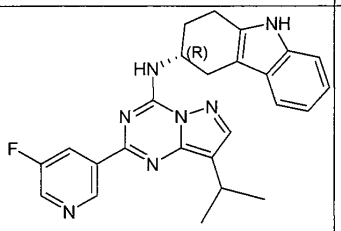
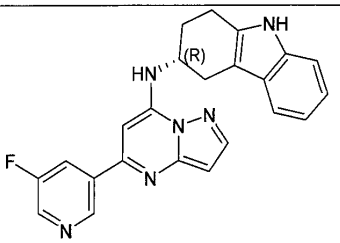
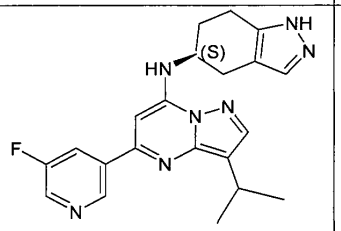
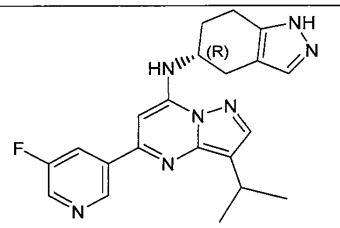
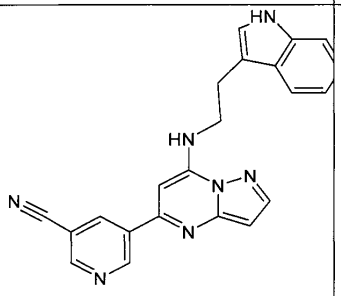
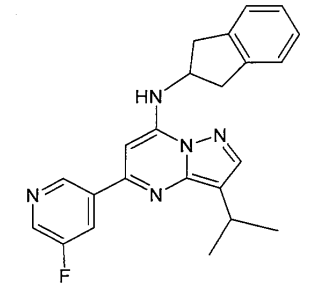
[0180]

I-21		**I-22**	
I-23		**I-24**	
I-25		**I-26**	
I-27a		**I-27b**	
I-28a		**I-28b**	

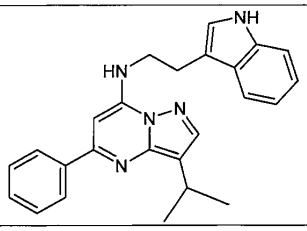
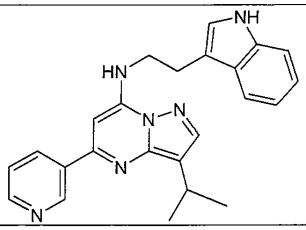
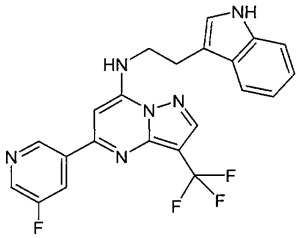
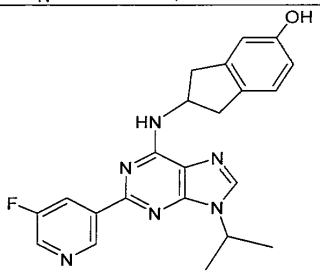
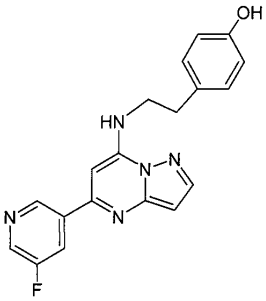
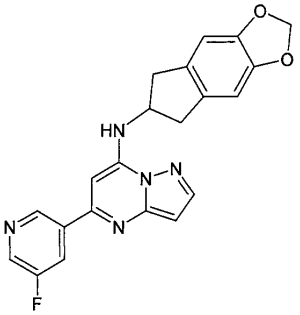
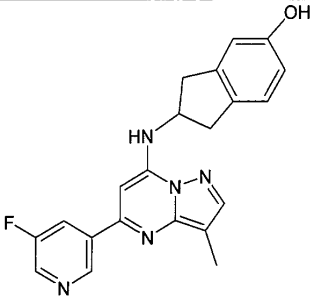
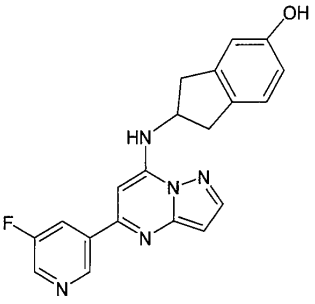
I-29		**I-30**	
I-31			
I-32a		**I-32b**	
I-33		**I-34**	
I-35		**I-36**	

[0181]

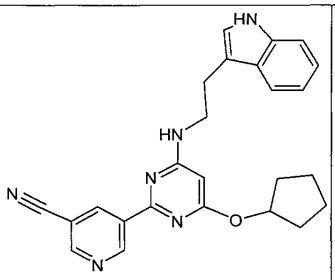
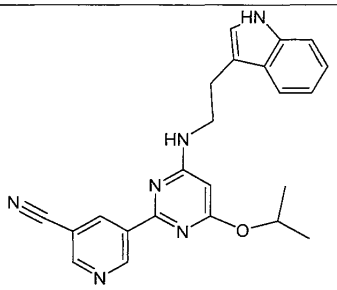
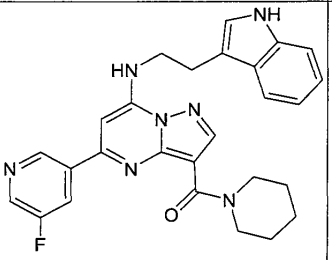
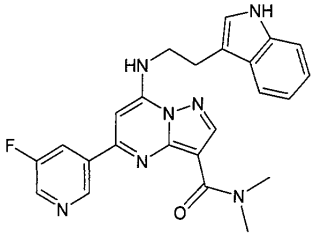
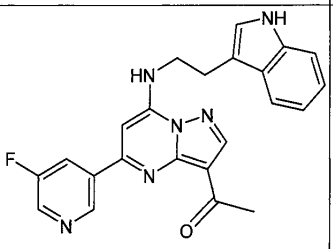
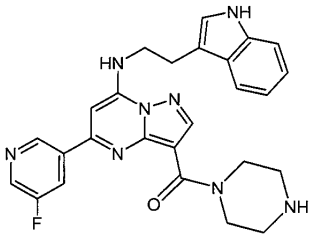
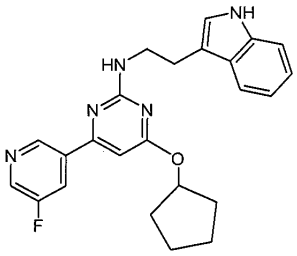
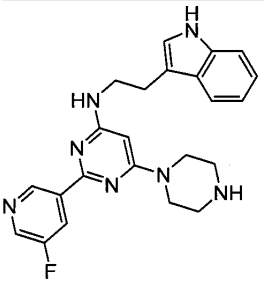
[0182]

I-37a		**I-37b**	
I-38		**I-39**	
I-40		**I-41**	
I-42a		**I-42b**	
I-43		**I-44**	

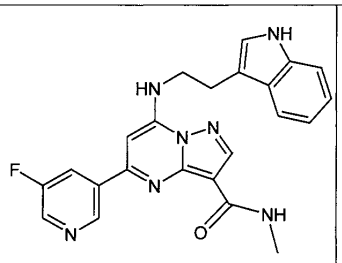
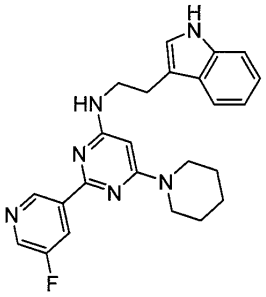
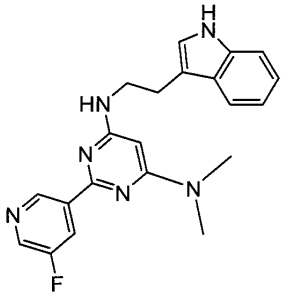
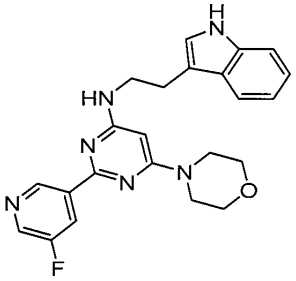
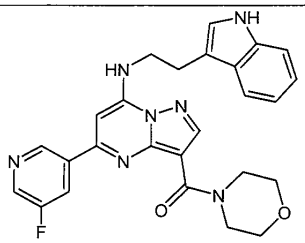
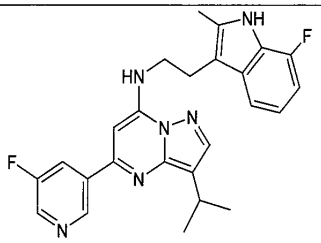
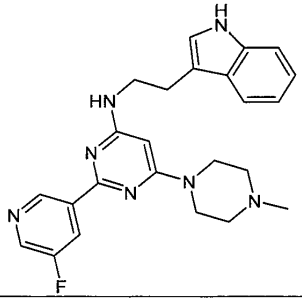
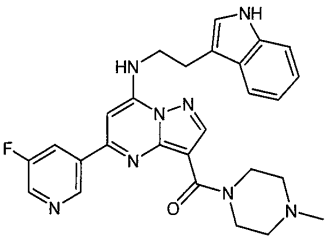
[0183]

I-45		**I-46**	
I-47		**I-48**	
I-49		**I-50**	
I-51		**I-52**	

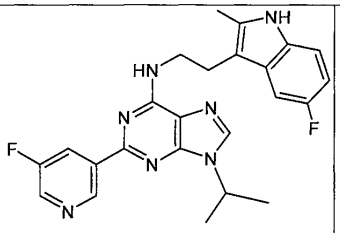
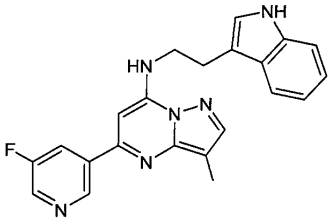
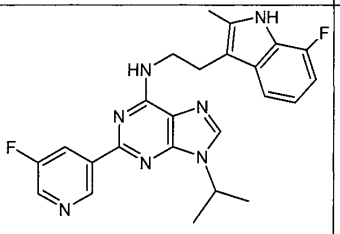
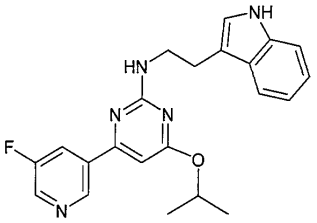
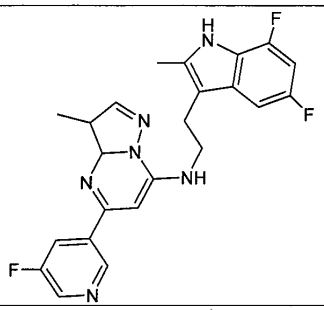
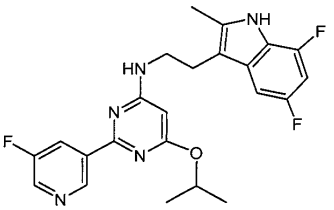
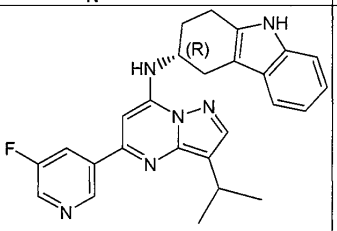
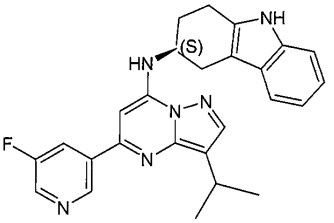
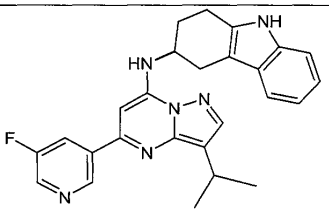
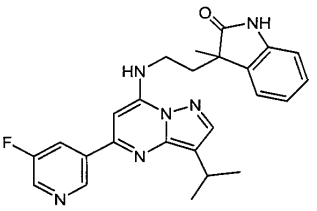
[0184]

I-53		**I-54**	
I-55		**I-56**	
I-57		**I-58**	
I-59		**I-60**	

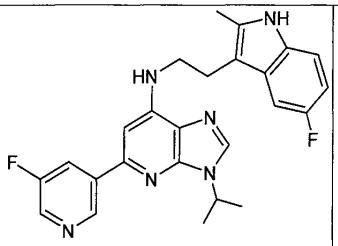
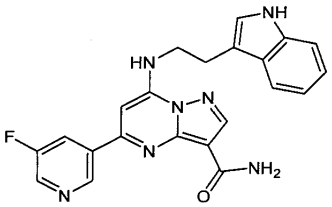
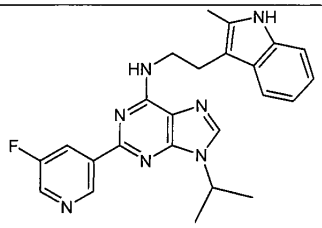
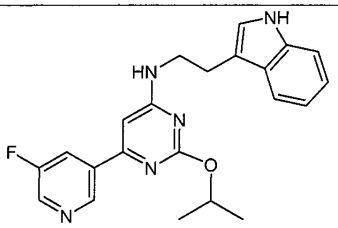
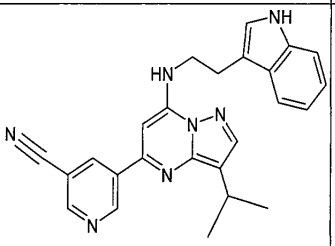
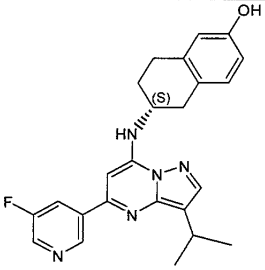
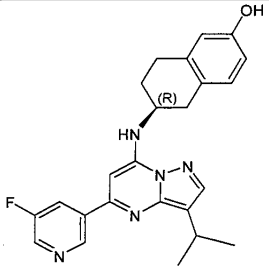
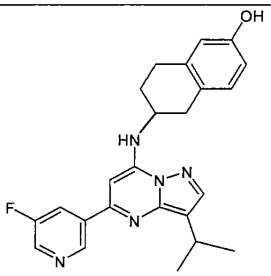
[0185]

I-61		**I-62**	
I-63		**I-64**	
I-65		**I-66**	
I-67		**I-68**	

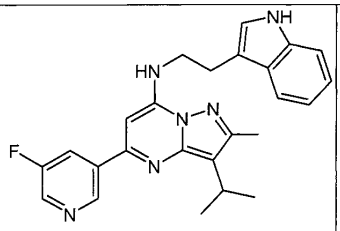
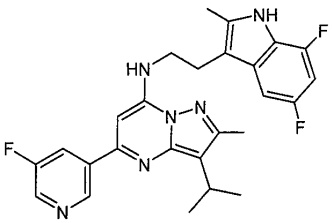
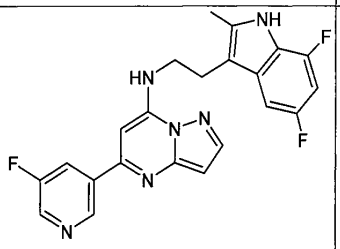
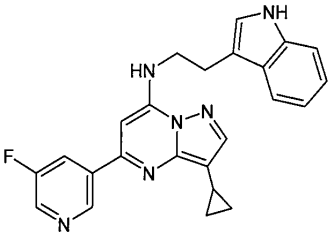
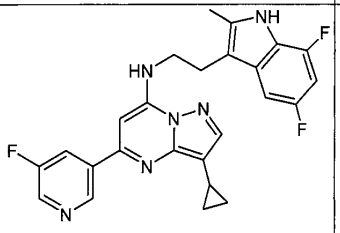
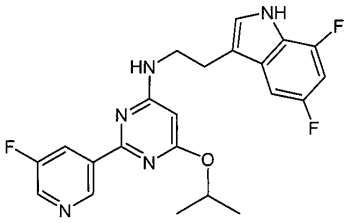
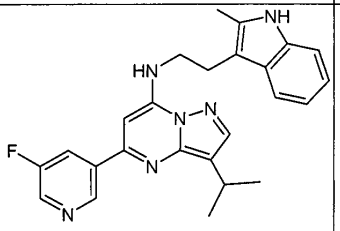
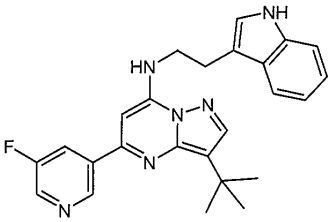
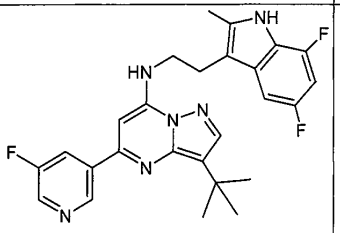
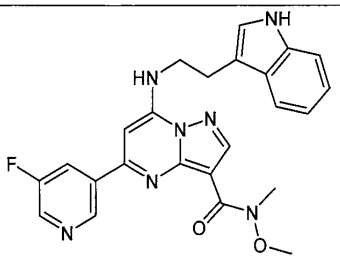
[0186]

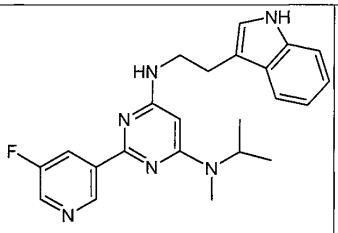
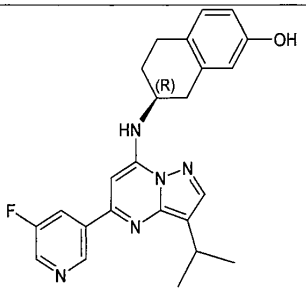
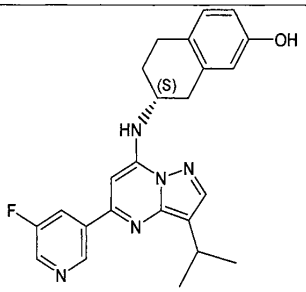
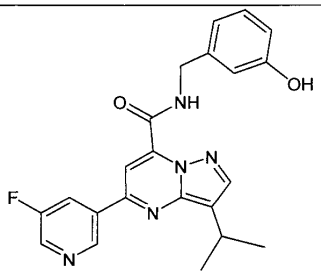
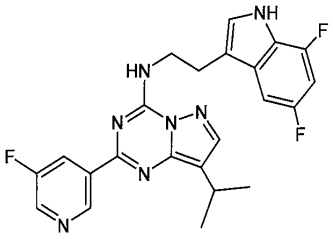
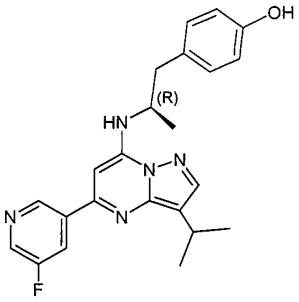
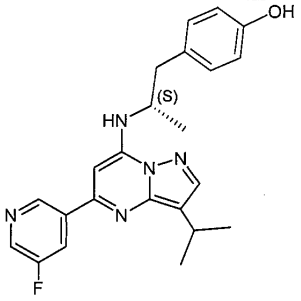
I-69		**I-70**	
I-71		**I-72**	
I-73		**I-74**	
I-75a		**I-75b**	
I-75c		**I-76**	

[0187]

I-77		**I-78**	
I-79		**I-80**	
I-81			
I-82a		**I-82b**	
I-82c			

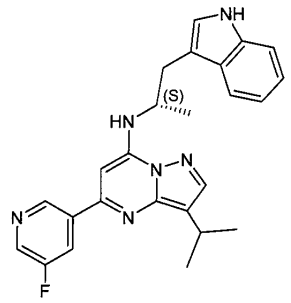
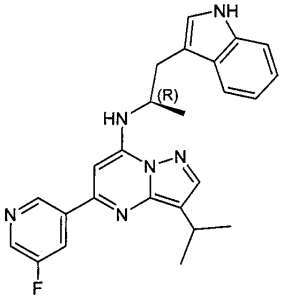
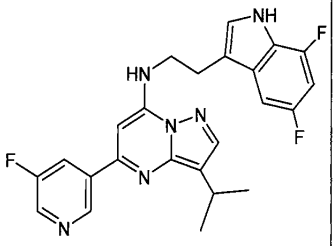
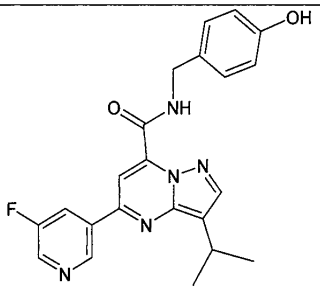
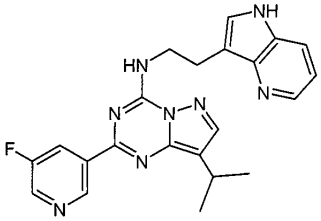
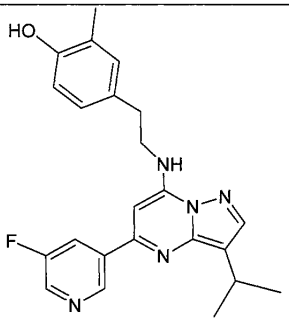
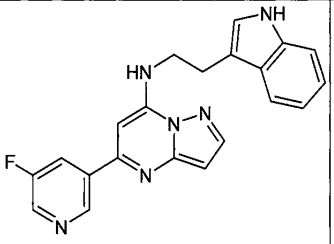
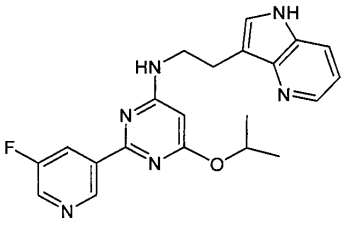
[0188]

I-83		**I-84**	
I-85		**I-86**	
I-87		**I-88**	
I-89		**I-90**	
I-91		**I-92**	

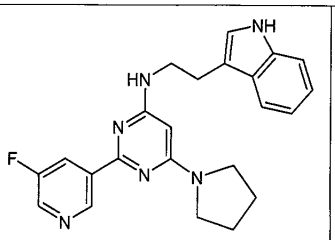
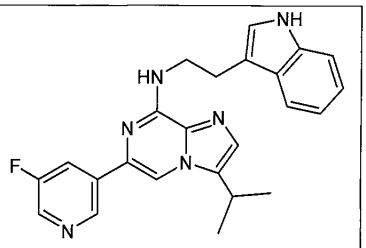
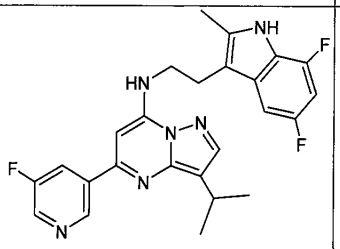
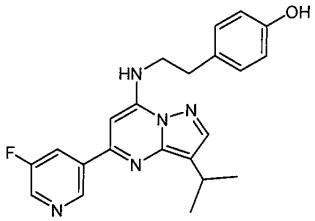
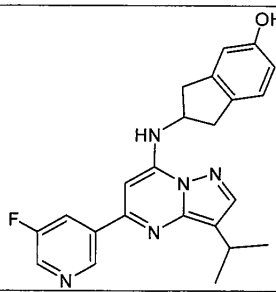
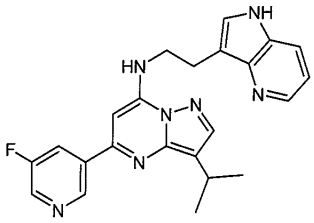
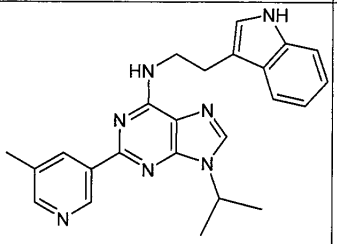
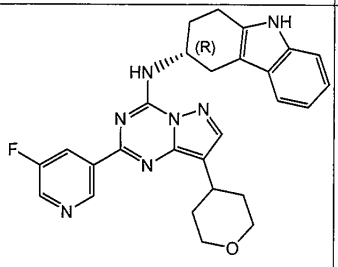
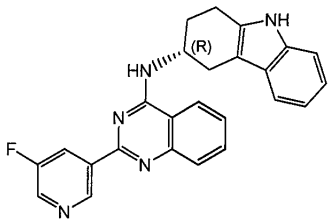
I-93			
I-94a		**I-94b**	
I-95		**I-96**	
I-97a		**I-97b**	

[0189]

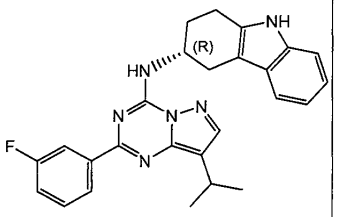
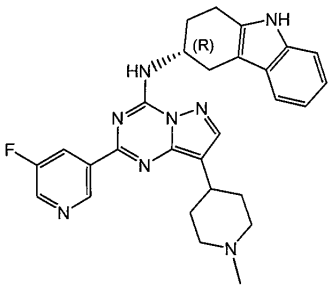
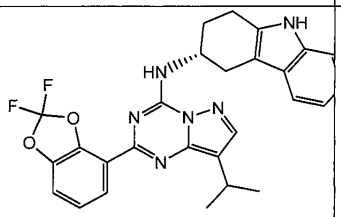
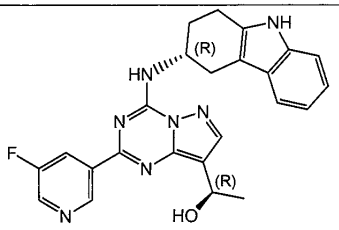
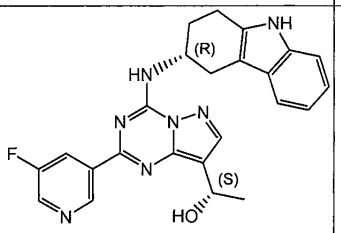
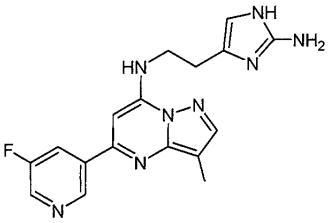
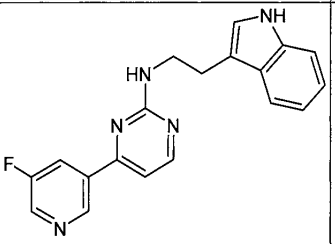
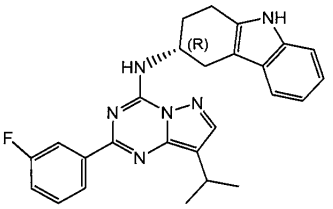
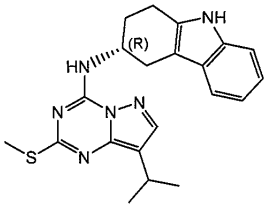
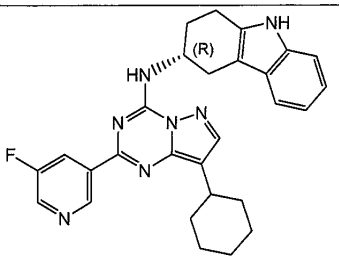
[0190]

I-98a		**I-98b**	
I-99		**I-100**	
I-101		**I-102**	
I-103		**I-104**	

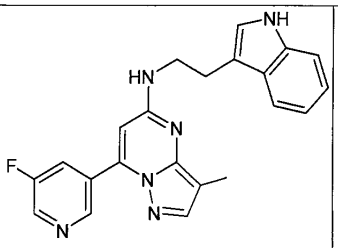
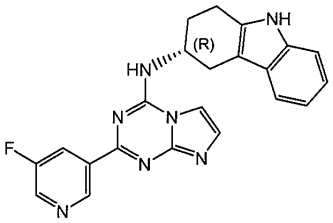
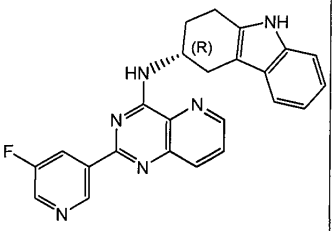
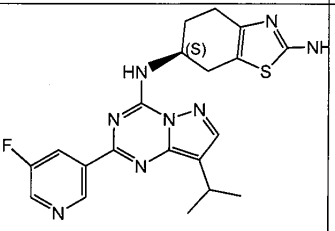
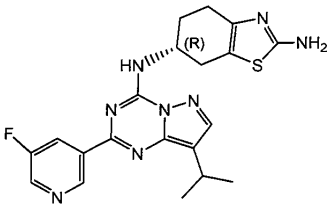
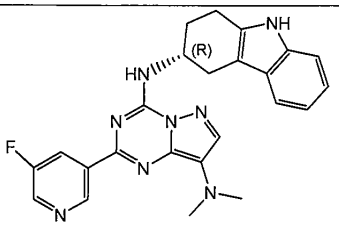
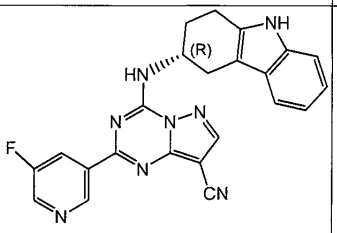
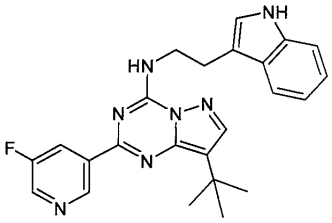
[0191]

I-105		I-106	
I-107		I-108	
I-109		I-110	
I-111			
I-112		I-113	

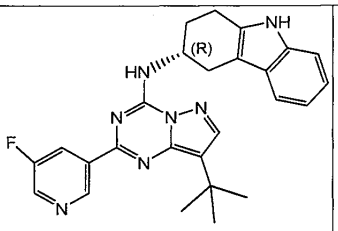
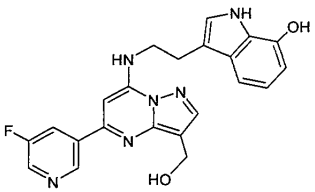
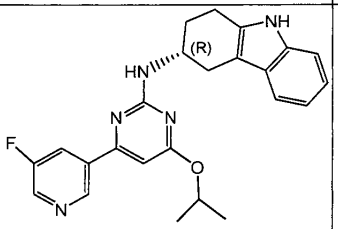
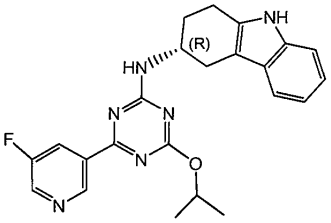
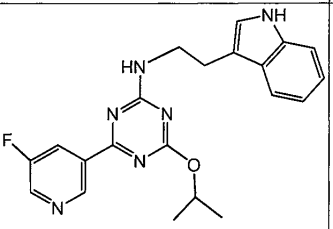
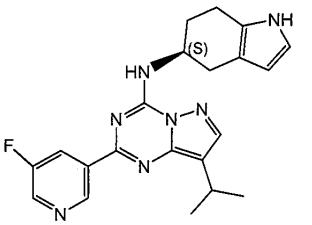
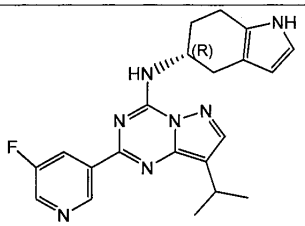
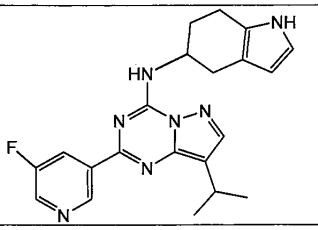
[0192]

I-114		**I-115**	
I-116		**I-117**	
I-118		**I-119**	
I-120		**I-121**	
I-122		**I-123**	

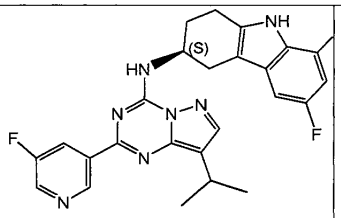
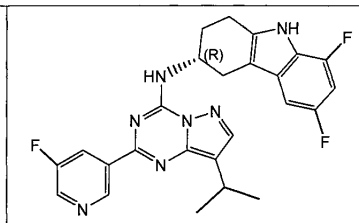
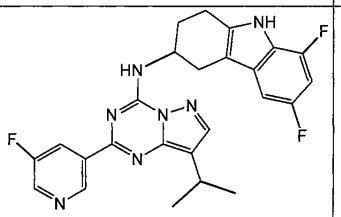
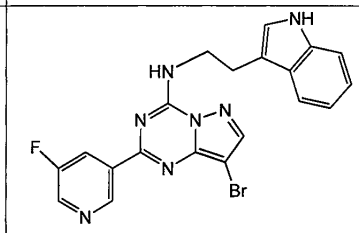
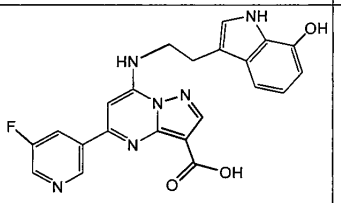
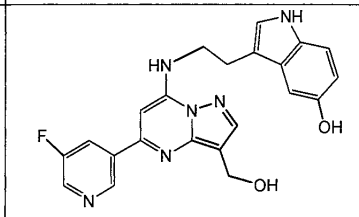
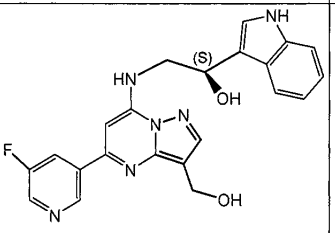
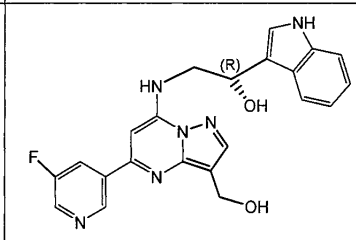
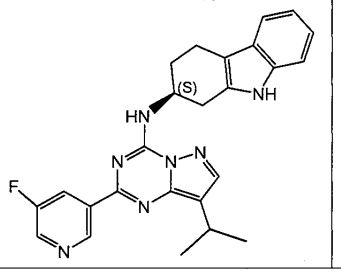
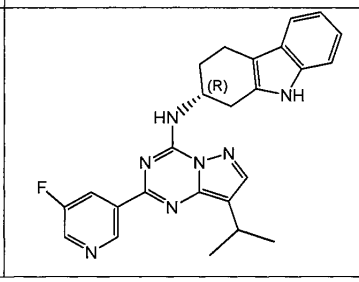
[0193]

I-124		**I-125**	
I-126			
I-128a		**I-128b**	
		I-129	
I-130		**I-131**	

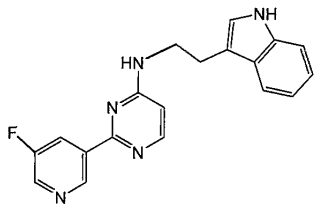
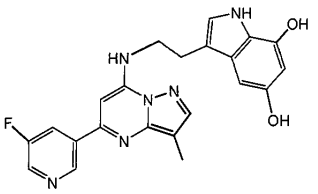
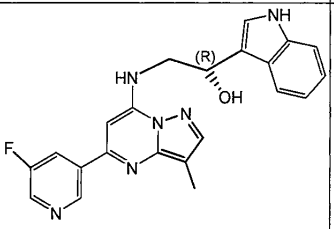
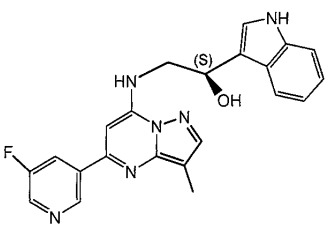
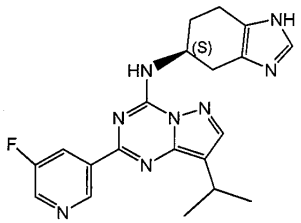
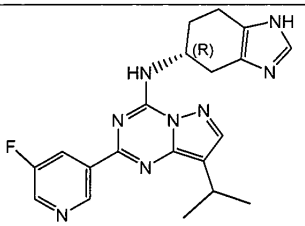
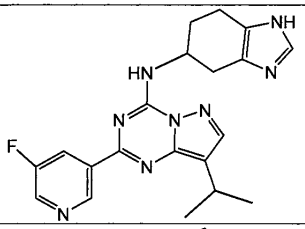
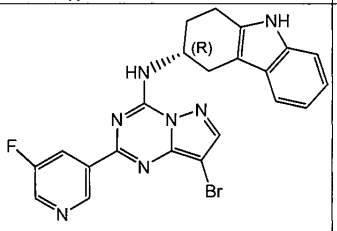
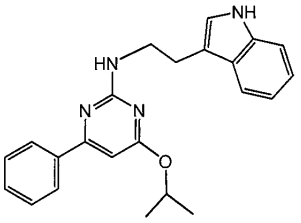
[0194]

I-132		**I-133**	
I-134		**I-135**	
I-136			
I-137a		**I-137b**	
I-137c			

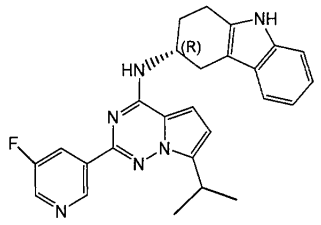
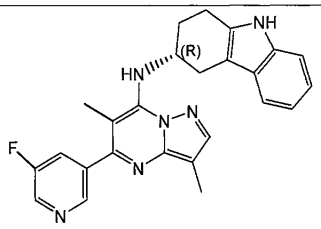
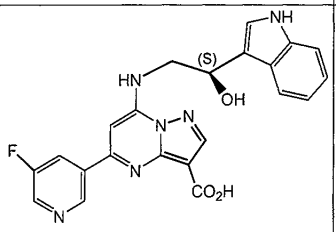
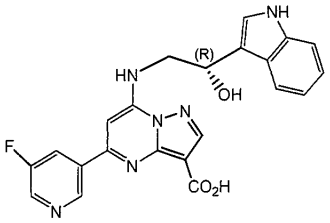
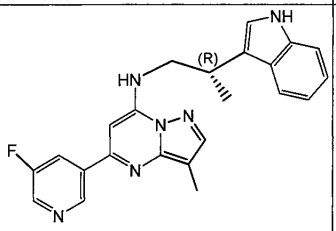
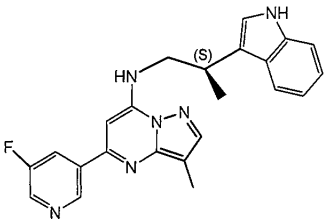
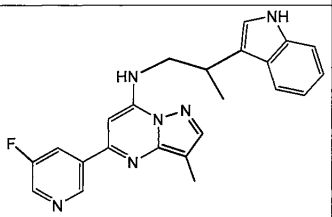
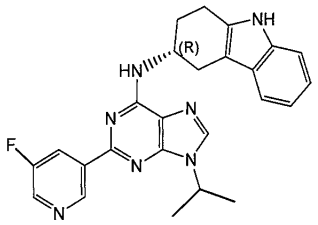
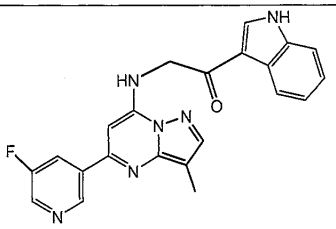
[0195]

I-139a		I-139b	
I-139c		I-141	
I-142		I-143	
I-144a		I-144b	
I-146a		I-146b	

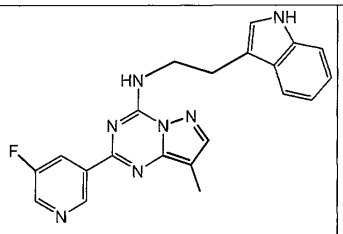
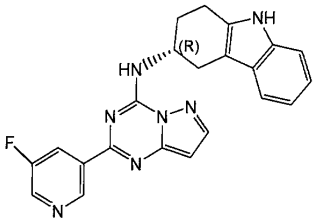
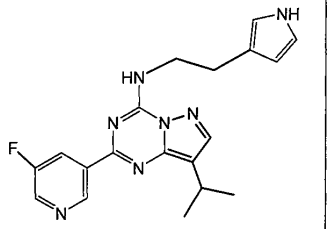
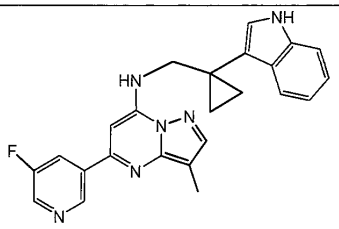
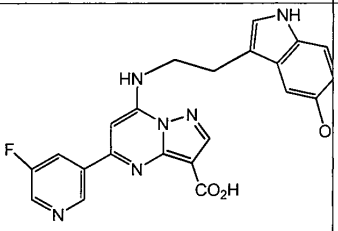
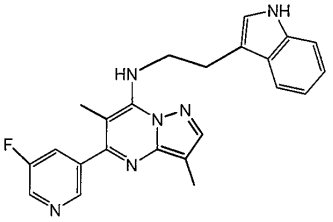
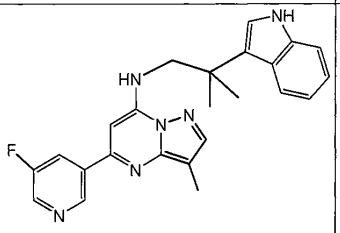
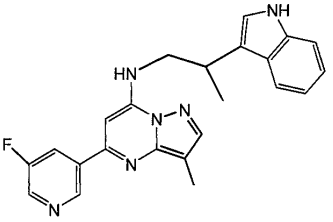
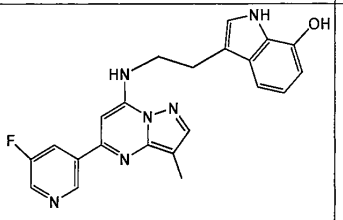
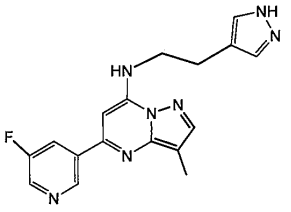
[0196]

I-148		**I-149**	
I-150a		**I-150b**	
I-152a		**I-152b**	
I-152c			
I-154		**I-155**	

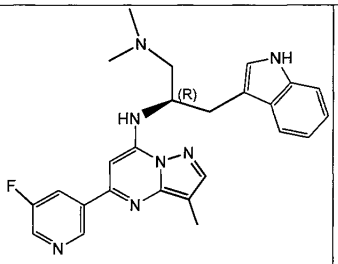
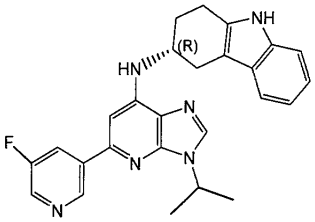
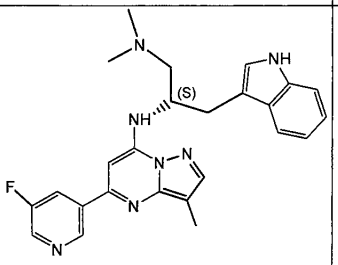
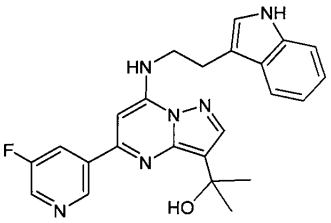
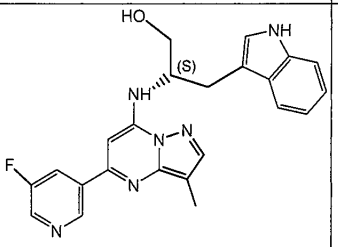
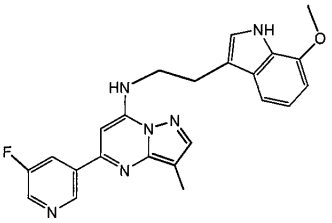
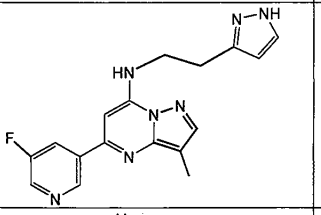
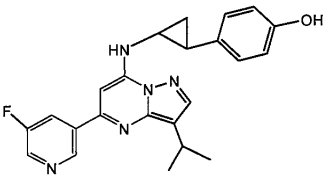
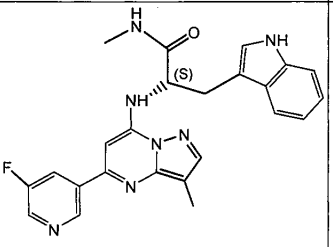
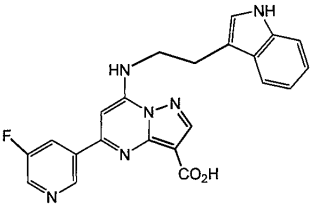
[0197]

I-156		**I-157**	
I-158a		**I-158b**	
I-160a		**I-160b**	
I-160c			
I-162		**I-163**	

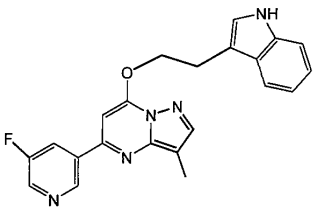
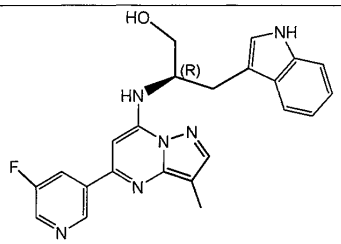
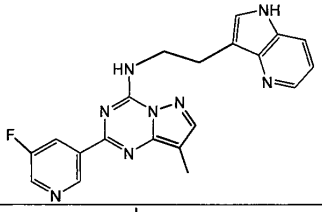
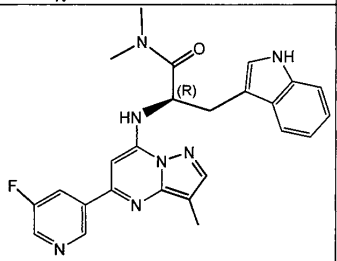
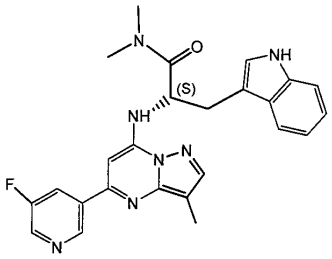
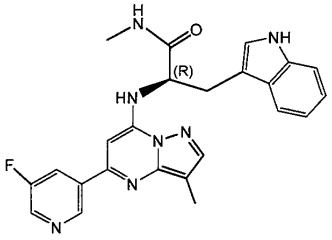
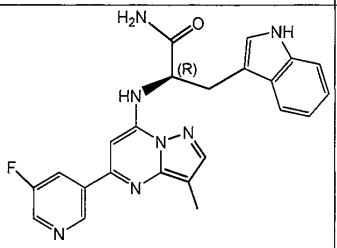
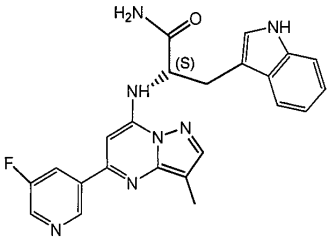
[0198]

I-164		I-165	
I-166		I-167	
I-168		I-169	
I-170		I-171	
I-172		I-173	

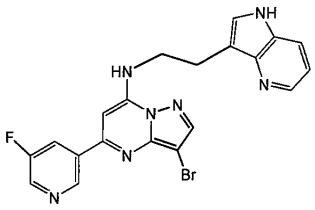
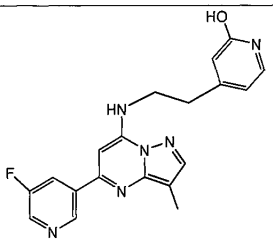
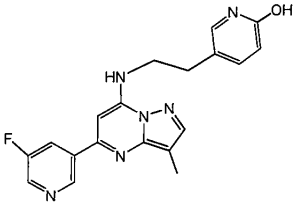
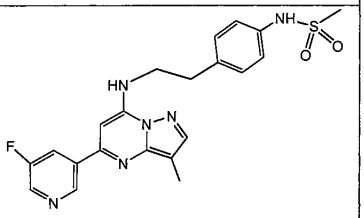
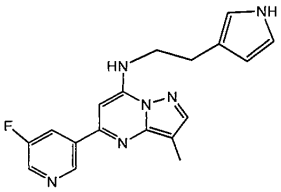
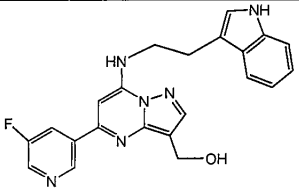
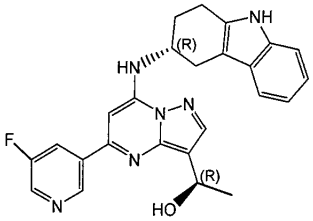
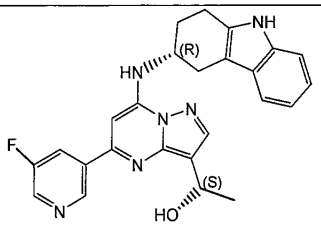
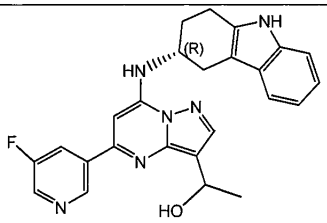
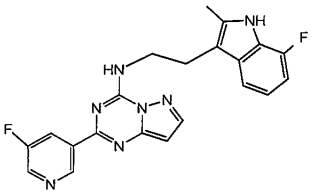
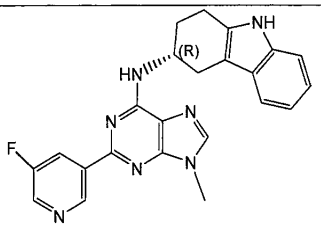
[0199]

I-174		**I-175**	
I-176		**I-177**	
I-178		**I-179**	
I-180		**I-181**	
I-182		**I-183**	

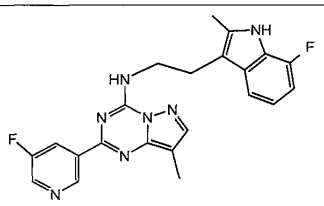
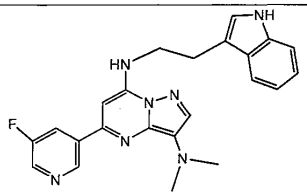
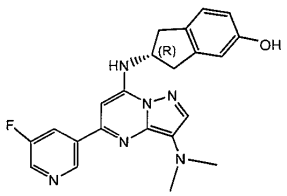
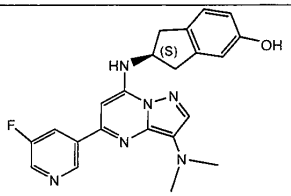
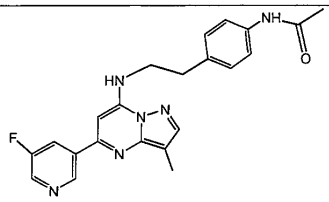
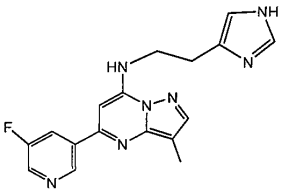
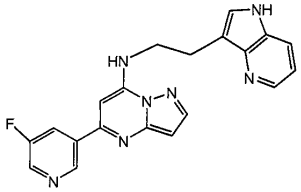
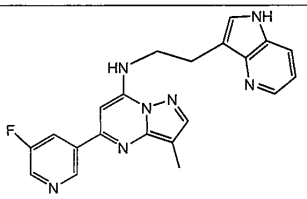
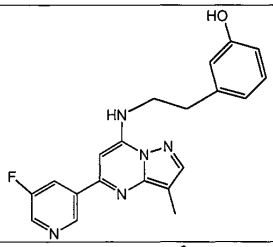
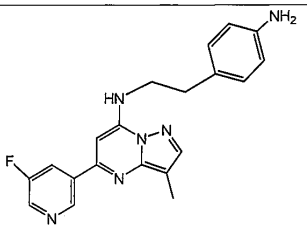
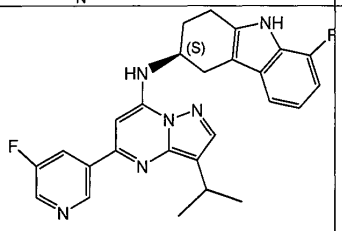
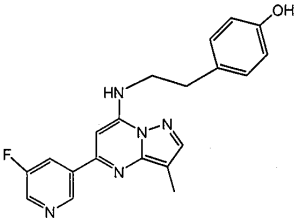
[0200]

I-184		**I-185**	
I-186			
I-187a		**I-187b**	
		I-189	
I-190a		**I-190b**	

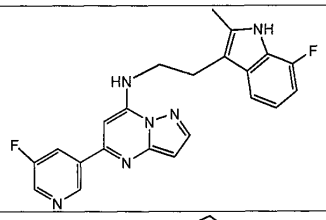
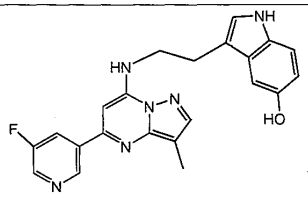
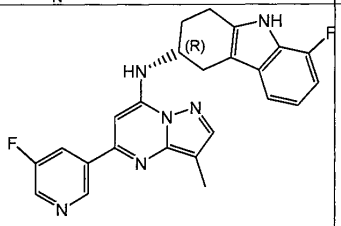
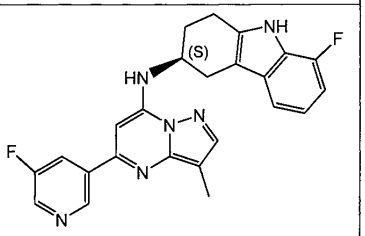
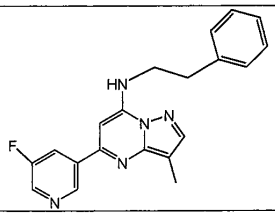
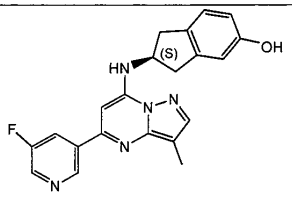
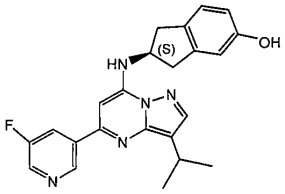
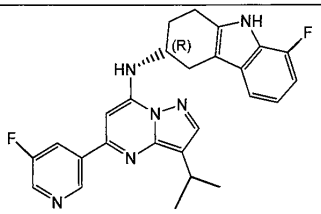
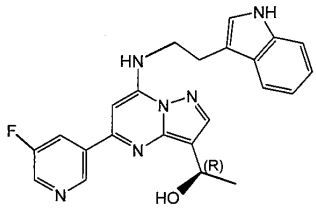
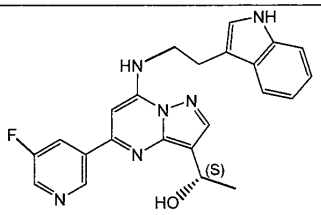
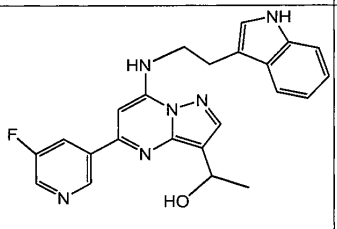
[0201]

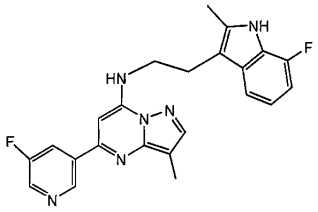
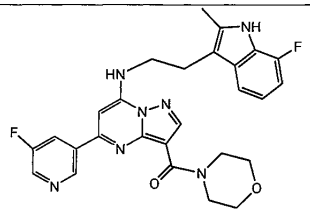
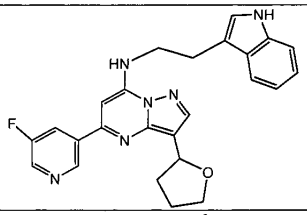
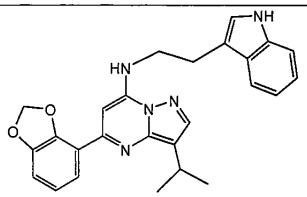
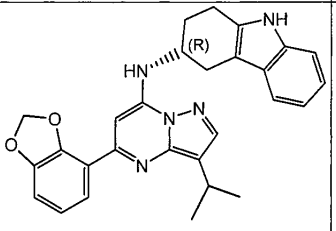
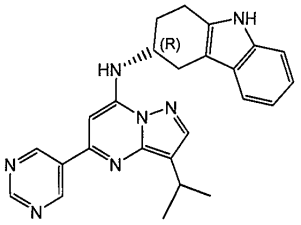
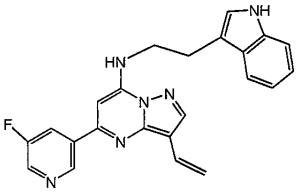
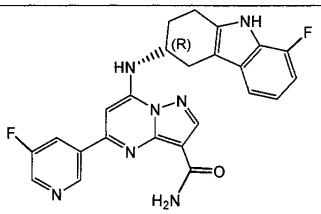
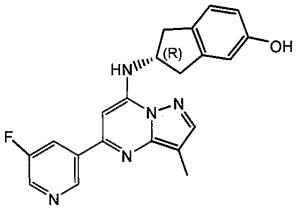
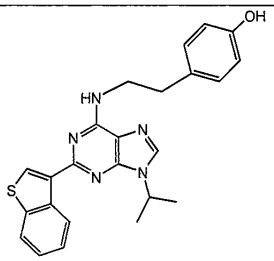
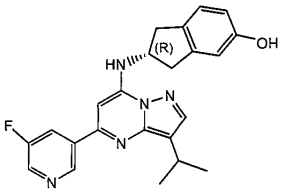
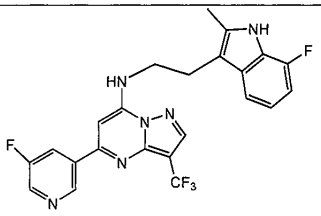
I-192		I-193	
I-194		I-195	
I-196		I-197	
I-198a		I-198b	
I-198c			
I-200		I-201	

[0202]

I-202		I-203	
I-204a		I-204b	
I-206		I-207	
I-208		I-209	
I-210		I-211	
I-212		I-213	

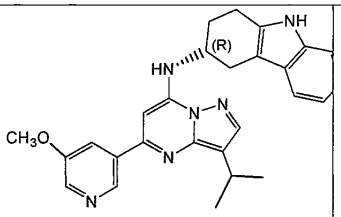
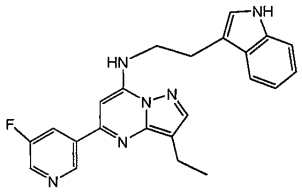
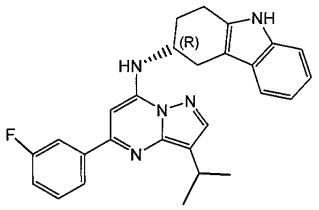
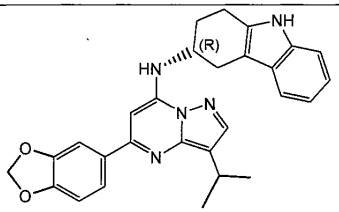
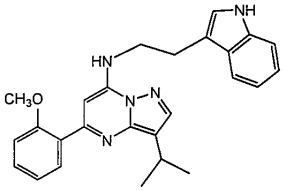
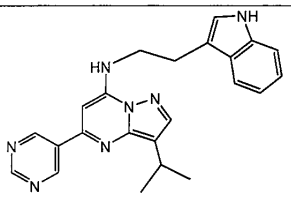
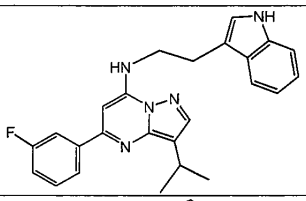
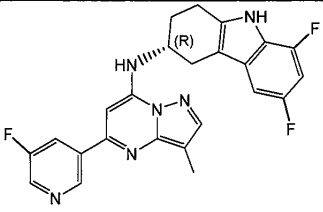
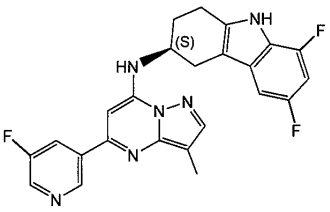
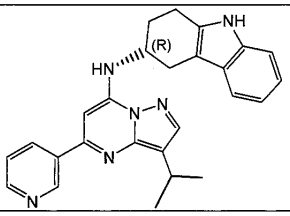
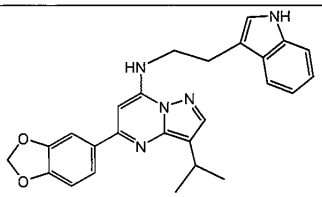
[0203]

I-214		I-215	
I-216a		I-216b	
I-218		I-219	
I-220		I-221	
I-222a		I-222b	
I-222c			

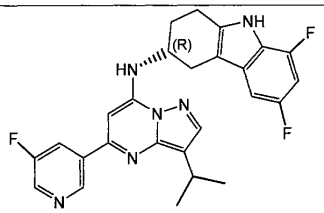
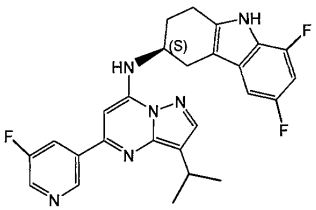
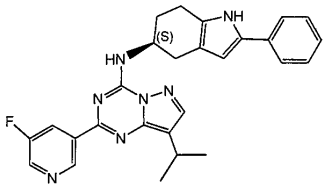
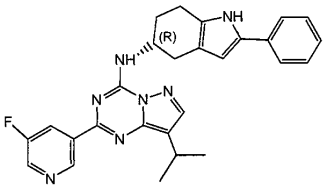
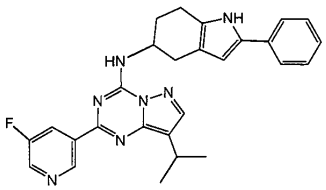
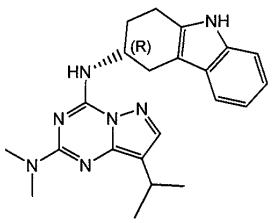
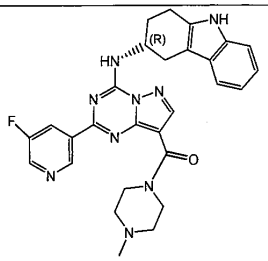
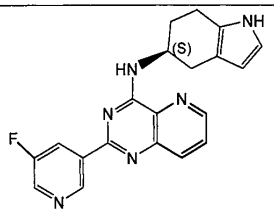
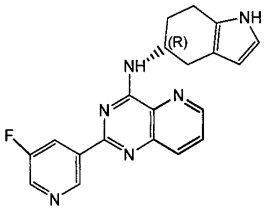
I-224		**I-225**	
I-226		**I-227**	
I-228		**I-229**	
I-230		**I-231**	
I-232		**I-233**	
I-234		**I-235**	

[0204]

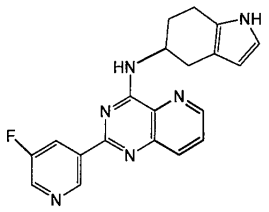
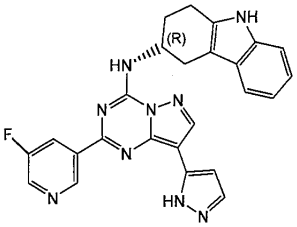
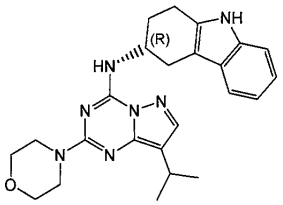
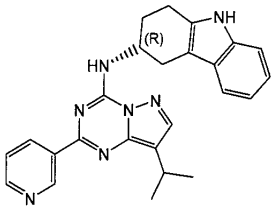
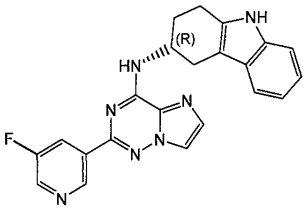
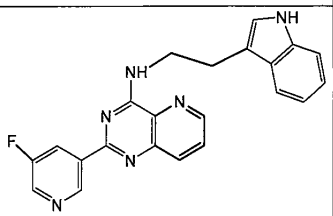
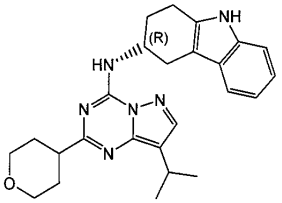
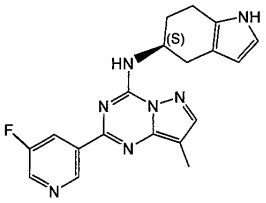
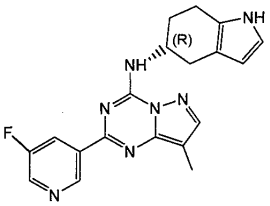
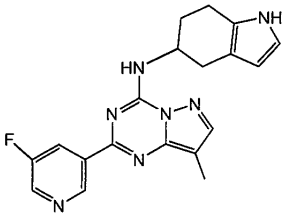
[0205]

I-236		I-237	
I-238		I-239	
I-240		I-241	
I-242			
I-243a		I-243b	
I-245		I-246	

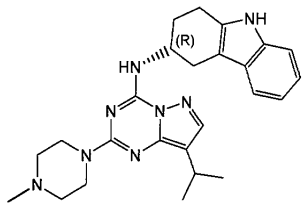
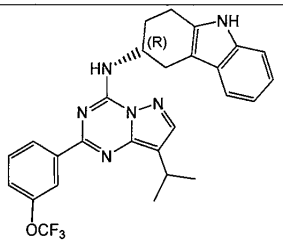
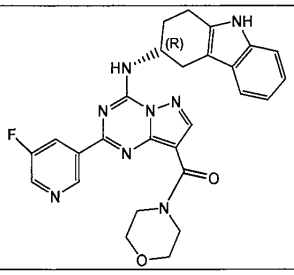
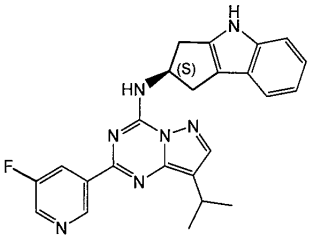
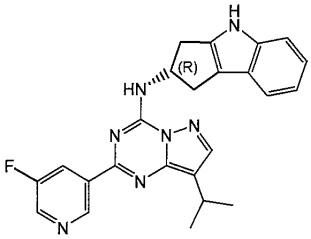
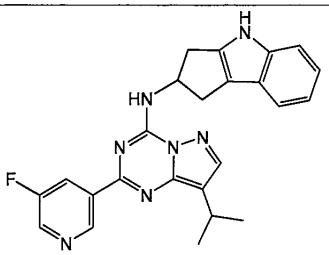
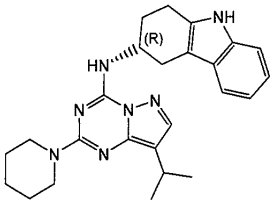
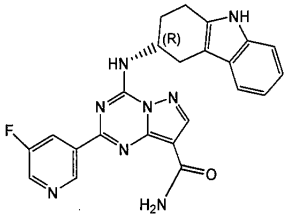
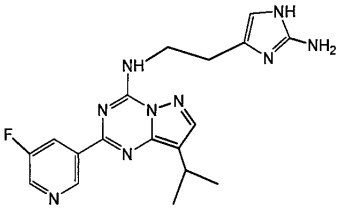
[0206]

I-247a		I-247b	
I-249a		I-249b	
I-249c			
I-250		I-251	
I-252a		I-252b	

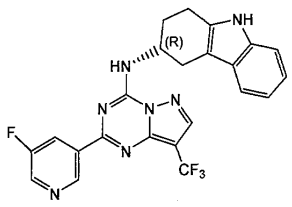
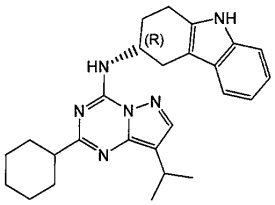
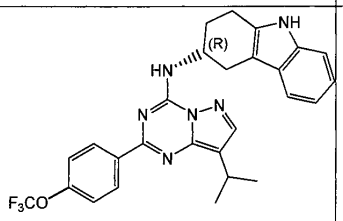
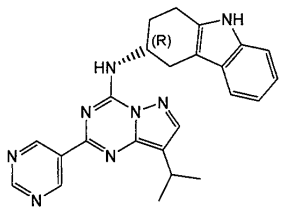
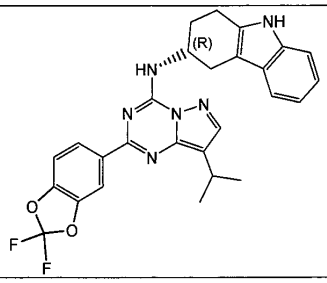
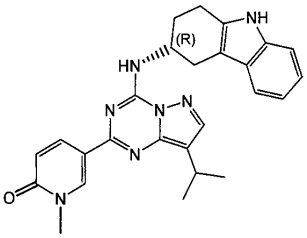
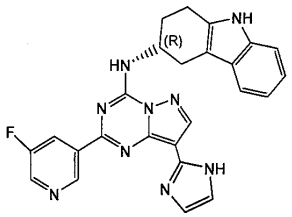
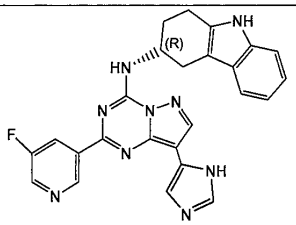
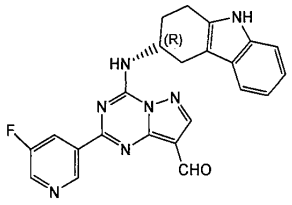
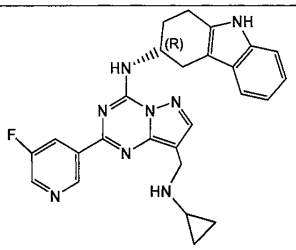
[0207]

I-252c			
I-253		I-254	
I-255		I-256	
I-257		I-258	
I-259a		I-259b	
I-259c			

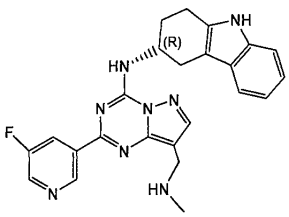
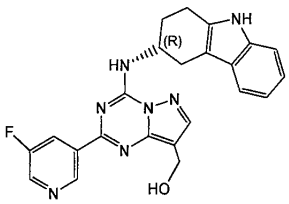
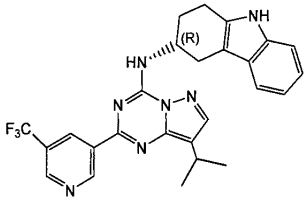
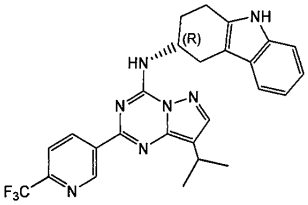
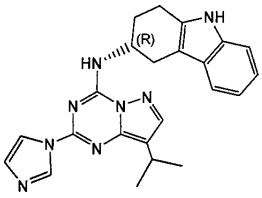
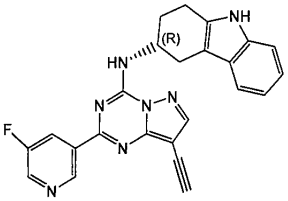
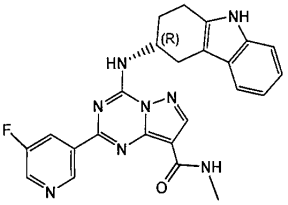
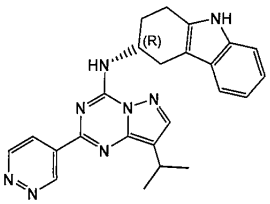
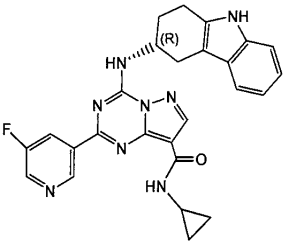
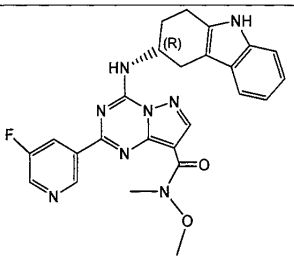
[0208]

I-260		**I-261**	
I-262		**I-263a**	
I-263b		**I-263c**	
I-264			
I-265		**I-266**	

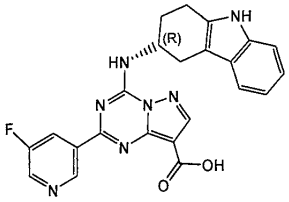
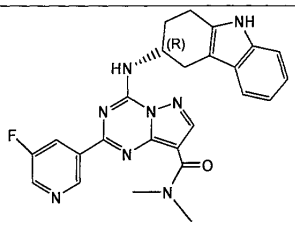
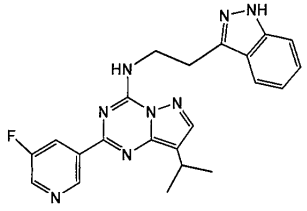
[0209]

I-267		I-268	
I-269		I-270	
I-271		I-272	
I-273		I-274	
I-275		I-276	

[0210]

I-277		I-278	
I-279		I-280	
I-281		I-282	
I-283		I-284	
I-285		I-286	

[0211]

I-287		I-288	
I-289			

[0212] 특정 실시양태에서, 본 발명은 표 1에 도시된 것들로부터 선택되는 임의의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0213] ***4. 용도, 제형 및 투여 및 약제학적으로 허용되는 조성물***

[0214] 또 다른 실시양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 에스테르의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물에서 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR을 측정 가능하게 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물에서 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 AHR을 측정 가능하게 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

[0215] 본언에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0216] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 보조제 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은, 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 설페이트, 디나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0217] "약제학적으로 허용되는 유도체"는 피험자에 투여시, 본 발명의 화합물 또는 억제 활성 대사 산물 또는 이의 잔기를 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르 또는 다른 유도체의 염을 의미한다.

[0218] 본 발명의 조성물은, 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비강, 협측, 구강, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는, 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 제공될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다.

[0219] 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 올레산과 같은 지방산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 올리브유 또는 피마자유와 같은 약제학적으로 허용되는 천연 오일과 같이 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들어 에멀젼 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여 제형의 제형화에 일반적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 제형의 제조에 일반적으로 사용되는 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들어, Tween, Spans 및 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제가 또한 제형 목적으로 사용될 수 있다.

[0220] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투여 제형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여시, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0221] 대안으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 따라서 직장에서 녹아 약물을 방출할 것이다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0222] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 국소 투여될 수 있으며, 특히 치료 대상이 눈, 피부 또는 하부 장관(the lower intestinal tract)의 질환을 포함하여 국소 투여에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관

을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각을 위해 용이하게 제조된다.

[0223] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형에서 수행될 수 있다. 국소 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0224] 국소 적용을 위해, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는, 광유, 액상 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화용 왁스 및 물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 대안으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물은, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0225] 안과용으로, 제공된 약제학적으로 허용되는 조성물이, 등장성이고 pH 조절된 멸균 식염수에서 미분화된 현탁액으로 제형화되거나 바람직하게는 벤질알코늄 클로라이드와 같은 보존제를 갖거나 갖지 않는 등장성인 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안으로, 안과용으로, 약제학적으로 허용되는 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0226] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형물 분야에 익히 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0227] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형물은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 음식과 함께 투여된다.

[0228] 단일 투여 제형으로 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은, 치료 대상, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 체중 1kg당 1일 0.01 내지 100mg의 억제제의 용량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야한다.

[0229] 또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 및 치료 요법은, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자들에 따라 좌우될 것임을 이해해야 한다. 조성물에서 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물에서 특정 화합물에 따라 좌우될 것이다.

[0230] ***화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도***

[0231] AHR의 억제제로서 본 발명에서 사용되는 화합물의 활성은 *시험관 내* 또는 생체내에서 분석될 수 있다. 본 발명의 화합물의 효능의 생체내 평가는 비만 또는 대사 증후군의 동물 모델, 예를 들어 설치류 또는 영장류 모델을 사용하여 이루어질 수 있다. 세포-기반 분석은 예를 들어 AHR을 발현하는 조직으로부터 단리된 세포주를 사용하여 수행될 수 있다. 또한, 생화학적 또는 메커니즘 기반 분석, 예를 들어 정제된 단백질, 노던 블롯(Northern blot), RT-PCR 등을 사용한 전사 분석이 수행될 수 있다. *시험관 내* 분석은 세포 형태, 단백질 발현 및/또는 세포 독성, 효소 억제 활성, 및/또는 본 발명의 화합물로 세포를 처리한 후속 기능적 결과를 결정하는 분석을 포함한다. 또 다른 *시험관 내* 분석은 세포 내의 단백질 또는 핵산 분자에 결합하는 억제제의 능력을 정량화한다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사성 표지하고, 억제제/표적 분자 복합체를 단리하고, 결합된 방사성 표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 대안으로, 억제제 결합은 새로운 억제제가 공지된 방사성 리간드에 결합되어 있는 정제된 단백질 또는 핵산으로 항온배양되는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정될 수 있다. AHR의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건은 하기 실시예에 기재되어 있다. 전술한 분석은 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 당업자는 동일한 결과를 얻는 동등한 분석법을 개발하기 위해 종래의 분석법을 변형시킬 수 있음을 이해할 수 있다

[0232] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 역전, 완화, 개시 지연 또는 진행 억제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 주어질 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 증상의 부재시에 주어질 수 있다. 예를 들면, 치료는 (예를 들어, 증상의 이력 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상이 시작되기 전에

감수성 개체에게 투여될 수 있다. 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다.

[0233] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 대사 장애 또는 병태, 암, 박테리아 감염, 곰팡이 감염, 기생충 감염(예를 들어, 말라리아), 자가 면역 장애, 신경 퇴행성 또는 신경계 장애, 정신분열증, 뼈 관련 장애, 간 질환 또는 심장 장애를 치료하거나 이의 중증도를 감소시키기에 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0234] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 AHR과 관련된 질환을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0235] 요구되는 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 제제(agent), 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여 균일성을 위해 투여 단위 제형으로 제형화된다. 본원에 사용된 표현 "투여 단위 제형"은 치료될 환자에 적합한 물리적으로 별개인 제제 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용되거나 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에 익히 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자들에 따라 좌우될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0236] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 인간 또는 다른 동물에게 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적에 의해) 또는 구강 투여되거나 경구 또는 경비 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 대상체중 1kg당 1일 약 0.01mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg의 용량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0237] 경구 투여용 액상 투여 제형은 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 상기 액상 투여 제형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화 및 현탁 제제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0238] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀젼일 수 있으며, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 제공될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0239] 주사용 제형물은 예를 들어 세균 유지 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고형 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0240] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 주사 또는 근육 내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 따라 좌우되며, 상기 용해 속도는 또한 결정 크기 및 결정 형태에 따라 좌우될 수 있다. 대안으로, 비경구 투여 화합물 제형의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 화합물의 미세 캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스

테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 화합물을 포획함으로써 제조된다.

[0241] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이며, 이는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출한다.

[0242] 경구 투여용 고형 투여 제형은 캡슐제, 정제, 환, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고형 투여 제형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전물 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 습윤제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물,g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 클레이, 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환의 경우, 투여 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0243] 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐 내의 충전물로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제인 고형 투여 제형은 장용 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서만 우선적으로, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고형 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전물로서 사용될 수 있다.

[0244] 활성 화합물은 또한 전술한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제인 고형 투여 제형은, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘로 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여 제형에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 제형은 또한 통상적인 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환의 경우, 투여 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 장관의 특정 부분에서만 우선적으로, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0245] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 제형은, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형물, 점이제 및 점안제가 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하는데, 경피 패치는 신체에 대한 화합물의 전달을 제어하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 제형은 적절한 매체 중에 화합물을 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 플럭스(flux)를 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 속도 제어 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 속도를 제어할 수 있다.

[0246] ***치료용 용도 및 치료방법***

[0247] 일 실시양태에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 상기 생물학적 샘플에서 AHR을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0248] 본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 세포 항온배양물 또는 이의 추출물; 포유 동물로부터 수득한 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0249] 생물학적 샘플에서 효소의 억제는 당업자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 분석, 유전자 발현 연구 및 생물학적 표적 식별을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0250] 본 발명의 또 다른 실시양태는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단

계를 포함하는 상기 환자에서 AHR을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0251] 제공된 화합물은 AHR의 억제제이며, 따라서 AHR의 활성과 관련된 하나 이상의 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여함을 포함하는, AHR-매개된 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 AHR-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0252] 본원에 사용된 용어 "AHR-매개된" 장애, 질환 및/또는 병태는 AHR 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 실시양태는 AHR 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 하나 이상의 질환을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 것에 관한 것이다.

[0253] AHR 매개된 장애는 당업계에 잘 정립되어 있다. 본원에 언급된 AHR 및 AHR 매개된 장애, 질환 및/또는 병태 사이의 연계는 관련 기술 분야에서 잘 정립되어 있다. 예를 들면, 하기 문헌을 참조한다: Uyttenhove *et al.*, "Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase" *Nature Medicine*, 2003 vol. 9(10), 1038; Murray *et al.*, "AH RECEPTOR LIGANDS IN CANCER: FRIEND AND FOE" *Nat. Rev. Cancer* December 2014, vol. 14(12), pages 801-814; Moon *et al.*, "Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer" *J. ImmunoTherapy of Cancer*, 2015 vol 3, page 51; Ishida *et al.*, "Activation of aryl hydrocarbon receptor promotes invasion of clear cell renal cell carcinma and is associated with poor prognosis and cigarette smoke" *Int. J. Cancer* July 2015 vol. 15, no. 137(2), pages 299-310; Ishida *et al.*, "Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by upregulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer" *Carcinogenesis* February 2010 vol. 31(2), pages 287-295. Su *et al.*, "Prognostic value of nuclear translocation of aryl hydrocarbon receptor for non-small cell lung cancer" *Anticancer Res.* September 2013, vol. 33(9), pages 3953-3961; Peng *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9" *BMC Cell Biol.* April 2009 vol. 16; pages 10-27; Jin *et al.*, "Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Reduces Dendritic Cell Function during Influenza Virus Infection" Toxicol Sci. August 2010, vol. 116(2), pages 514-522; Head *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor is a modulator of anti-viral immunity" *Biochem. Pharmacol.* Febraury 2009 vol. 15; no. 77(4), pages 642-53; Jin *et al.*, "New insights into the role of the aryl hydrocarbon cells during respiratory viral infection" *Eur. J. Immunol.* June 2014, vol. 44(6), pages 1685-98; Nguyen *et al.*, "Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research" *Front Immunol.* October 2014, vol. 29, no. 5, page 551; Esser *et al.*, "The aryl hydrocarbon receptor in immunity" *Trends in Immunology*, Vol.30, No.9.

[0254] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 장애, 질환 및/또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 장애, 질환 또는 병태가 암, 염증성 장애 또는 바이러스 감염과 같은 증식성 질환인 방법을 제공한다.

[0255] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 암 또는 또 다른 증식성 장애가 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 암 또는 또 다른 증식 성 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 암 또는 또 다른 증식성 장애의 치료방법은, 본 발명의 화합물 및 조성물을 포유 동물에게 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0256] 본원에서 사용되는 용어 "암의 억제" 및 "암세포 증식의 억제"는 세포 독성, 영양소 고갈 또는 아폽토시스(apoptosis)의 유도에 의해 암 세포의 성장, 분열, 성숙 또는 생존력의 억제 및/또는 암 세포의 사멸을 개별적으로 또는 다른 암 세포와 함께 일으키는 것을 지칭한다.

[0257] 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 증식이 억제되고 본원에 기재된 방법이 유용한 암성 세포를 함유하는 조직의 예는, 유방, 전립선, 뇌, 혈액, 골수, 간, 췌장, 피부, 신장, 결장, 난소, 폐, 고환, 음경, 갑상선, 부갑상선, 뇌하수체, 흉선, 망막, 포도막, 결막, 비장, 머리, 목, 기관, 담낭, 직장, 타액선, 부신, 인후, 식도, 림프절, 땀샘, 피지선, 근육, 심장 및 위를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0258] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 치료되는 암은, 흑색종, 지방 육종, 폐암, 유방암, 전립선암, 백혈병, 신장암, 식도암, 뇌암, 림프종 또는 결장암이다. 특정 실시양태에서, 암은 원발성 삼출성

림프종(PEL)이다.

[0259] 발명의 화합물은, 양성 또는 악성 종양, 뇌 암종, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁 경부, 고환, 비뇨 생식기, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선, 육종, 교모세포종, 신경 모세포종, 다발성 골수종 또는 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장 직장 선종 또는 목과 머리의 종양, 표피 과다 증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물 형성, 상피 신생물 형성, 선종, 선암종, 각막 암종, 표피 암종, 거대 세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, 호지킨 및 비-호지킨, 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증, 유선 암종, 여포 암종, 미분화 암종, 유두 암종, 반종, 흑색종, MYD88- 구동 장애, DLBCL, ABC DLBCL, IL- 1-구동 장애, 무통성 다발성 골수종의 무증상화(Smoldering), 또는 백혈병으로부터 선택되는 증식성 질환의 치료에 유용하다.

[0260] 암은, 일부 실시양태에서, 백혈병(예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병, 급성 전구골수성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구증, 림프종(예를 들어, 호지킨 질환 또는 비-호지킨 질환), 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 중쇄 질환, 및 육종 및 암종과 같은 고형 종양(예를 들어, 섬유 육종, 근육 육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 연골종, 혈관 육종, 내피 육종, 림프관 육종, 림프관 내피 육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근 육종, 횡문근 육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평상피세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭포 암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장세포 암종, 간암, 담관암종, 담관암, 정상피종, 배아 암종, 윌름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 다형성 교 모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경 종양, 핍지교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종)을 비제한적으로 포함한다.

[0261] 일부 실시양태에서, 암은, 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려져 있음), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경 종양, 핍지교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 또는 망막모세포종이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 암은, 청신경 종양, 성상세포종(예를 들어, 등급 I - 모양세포성 성상세포종, 등급 II - 저등급 성상세포종, 등급 III - 악성 성상세포종, 또는 등급 IV - 교모세포종(GBM)), 척색종, CNS 림프종, 두개인두종, 뇌간 신경교종, 뇌실막세포종, 혼합된 신경교종, 시신경 신경교종, 뇌실막하세포종, 수모세포종, 수막종, 전이성 뇌종양, 핍지교종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽(PNET) 종양, 또는 신경초종이다. 일부 실시양태에서, 암은 성인보다는 소아에서 보다 흔히 발견되는 유형이며, 예를 들면, 뇌간 신경교종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 청소년 모양세포성 성상세포종(JPA), 수모세포종, 시신경 신경교종, 송과체 종양, 원시 신경외배엽 종양(PNET), 또는 간상소체 종양이다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다. 일부 실시양태에서, 환자는 소아 또는 소아과 환자이다.

[0263] 암은, 또 다른 실시양태에서, 중피종, 간담도(간 및 담관), 골암, 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 부위의 암, 위암, 위장관(위, 결직장 및 십이지장), 자궁암, 난관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 호지킨 질환, 식도암, 소장 암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신샘암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암, 신장세포 암종, 신장 골반 암종, 비-호지킨 림프종, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암, 섬유 육종, 신경모세포종, 망막모세포종, 또는 전술한 암 중의 하나 이상의 조합을 비제한적으로 포함한다.

[0264] 일부 실시양태에서, 암은, 간세포 암종, 난소암, 난소 상피암, 또는 난관암; 유두 장액 낭샘 암종 또는 자궁 유두 장액 암종(UPSC); 전립선 암; 고환암; 담낭암; 간담관 암종; 연조직 및 골 활액 육종; 횡문근 육종; 골육종; 연골 육종; 유잉 육종; 악성 갑상선암; 부신피질 선종; 췌장암; 췌장 도관 암종 또는 췌장 선암종; 위장/위(GIST) 암; 림프종; 두경부 편평상피세포 암(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경 섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST); 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 암은, 간세포 암종(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소상피암, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 악성 갑상선암, 부 신피질 선종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 신경 섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0266] 일부 실시양태에서, 암은 육종, 암종 또는 림프종과 같은 고형 종양이다. 일반적으로, 고형 종양은 일반적으로 낭종 또는 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 질량의 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은, 신장세포 암종, 또는 신장암; 간세포암(HCC) 또는 간모세포종, 또는 간암; 흑색종; 유방암; 결직장 암종, 또는 결직장암; 결장암; 직장암; 항문암; 비-소세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암(SCLC)과 같은 폐암; 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 또는 난관암; 유두 장액 낭샘 암종 또는 자궁 유두 장액 암종(UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관 암종; 연조직 및 골 활액 육종; 횡문근 육종; 골육종; 연골육종; 유잉 육종; 악성 갑상선암; 부신피질 암종; 췌장암; 췌장관 암종 또는 췌장 선암; 위장/위(GIST) 암; 림프종; 두경부 편평상피세포 암(SCCHN); 침샘암; 신경교종, 또는 뇌암; 신경 섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양 (MPNST); 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0267] 일부 실시양태에서, 암은, 신장세포 암종, 간세포암(HCC), 간모세포종, 결직장 암종, 결직장암, 결장암, 직장암, 항문암, 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 연골육종, 악성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 뇌암, 신경 섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0268] 일부 실시양태에서, 암은, 간세포암(HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소 암, 난소 상피암, 난소 암종, 난관암, 유두 장액 낭샘 암종, 자궁 유두 장액 암종(UPSC), 간담관 암종, 연조직 및 골 활액 육종, 횡문근 육종, 골육종, 악성 갑상선암, 부신피질 암종, 췌장암, 췌장관 암종, 췌장 선암, 신경교종, 신경 섬유종증-1 관련 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST), 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증, 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 암은 간세포암(HCC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 간모세포종이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 직장암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 또는 난소 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소상피암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난관암이다. 일부 실시양태에서, 암은 유두 장액 낭샘 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁 유두 장액 암종(UPSC)이다. 일부 실시양태에서, 암은 간담관 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 연조직 및 골 활액 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 횡문근 육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 골육종이다. 일부 실시양태에서, 암은 악성 갑상선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 부신피질 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 또는 췌장관 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장 선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 신경교종이다. 일부 실시양태에서, 암은 악성 말초 신경 시스 종양(MPNST)이다. 일부 실시양태에서, 암은 신경 섬유종증-1 관련 MPNST이다. 일부 실시양태에서, 암은 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증이다. 일부 실시양태에서, 암은 수모세포종이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 암은, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 비정형 유기형/간상소체 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌간 신경교종, 중추신경계 비정형 유기형/간상소체 종양, 중추신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 미지의 원발성 암종, 중추신경계 암, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 계내 도관 암종(DCIS), 배아 종양, 자궁 내막 암, 뇌척수 세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포 종양, 성선외 생식세포 종양, 간외 담관암, 안암, 뼈의 섬유 조직 구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 임신성 융모 종양, 신경교종, 모상세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직 구종, 랑게르한스세포암, 호지킨 림프종, 시상하부암, 안구내 흑색종, 도세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스세포 조직 구종, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강 암, 간암, 계내 소엽 암종(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글루불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수모종피종, 흑색종, 메르켈세포 암종, 악성 중피종, 잠복성 원발성 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 관련 미드라인 트랙 암종, 입암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 구내암, 구강암, 입술암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체 종양, 혈장세포 신생물, 흉막폐아세포종, 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포암, 투명세포 신장세포 암종, 신장골 암, 요 암, 전이세포암, 망막모세포종, 횡문근 육종, 침샘암, 육종, 시자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평상피세포 암종, 잠복성 원발성 편평상피 경부암, 머리 및 목의 편평상피세포 암(HNSCC), 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고

환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신장 골반 및 요관의 전이세포암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 임신성 영양세포성 종양, 미지의 원발성 암, 특이한 소아암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 왈덴스트룀 마크로글루불린혈증, 또는 윌름 종양이다.

[0271] 본 발명에 따른 화합물은 염증성 또는 폐색성 기도 질환의 치료에 유용하여, 예를 들어, 조직 손상, 기도 염증, 기관지 과민성, 리모델링 또는 질환 진행을 감소시킨다. 본 발명이 적용 가능한 염증성 또는 폐색성 기도 질환은, 내성(비-알레르기) 천식 및 외성(알레르기) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유도 천식, 작업적 천식, 및 박테리아 감염 후 유도된 천식을 포함한 모든 유형 또는 기원의 천식을 포함한다. 천식 치료는 또한 예를 들어 씨근거리는(wheezing) 증상을 나타내어 "씨근거리는 유아"로 진단되거나 진단될 수 있는 4세 또는 5세 연령의 대상체의 치료를 포용하는 것으로 이해되어야 하는데, 이들은 주요 의학적 관심의 환자 범주로서 확립되어 있으며, 종종 초기 또는 초기 단계 천식으로 식별된다.

[0272] 천식 치료에서의 예방 효능은 예를 들어 급성 천식 또는 기관지 수축제 공격의 증상 발작의 빈도 또는 중증도 감소, 폐 기능 개선 또는 기도 과민반응 개선에 의해 입증될 것이다. 또한, 이는 증상 발작이 일어나는 경우 이를 제한하거나 중단시키기 위한 치료와 같은 다른 증상 치료, 예를 들어, 소염제 또는 기관지확장제에 대한 요구 감소에 의해 입증될 수 있다. 천식의 예방적 이점은 특히 "모닝 디핑(morning dipping)" 경향이 있는 대상체에서 명백할 수 있다. "모닝 디핑"은 천식의 상당 비율에 공통적인 것으로 인식되는 천식 발작이며, 예를 들어 대략 새벽 4시 내지 6시 사이, 즉, 일반적으로 이전에 투여된 증상성 천식 요법에서 실질적으로 먼 시간에서의 천식 발작을 특징으로 한다.

[0273] 본 발명의 화합물은 본 발명이 적용 가능한 다른 염증성 또는 폐색성 기도 질환 및 병태에 사용될 수 있으며, 급성 폐 손상(ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 만성 폐색성 폐, 기도 또는 폐 질환(COPD, COAD 또는 COLD)을 포함하며, 이는 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡 곤란, 폐기종 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민 반응의 악화를 포함한다. 본 발명은 또한 급성, 아라키드, 카타르성, 크루푸스, 만성 또는 결핵성 기관지염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유형 또는 기원의 기관지염의 치료에 적용 가능하다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가의 염증성 또는 폐색성 기도 질환은 모든 유형 또는 기원의 진폐증(만성 또는 급성이고 먼지의 반복 흡입에 의해 유발되고 종종 기도 폐색이 수반되는 염증성이고 일반적으로 직업성인 폐 질환)을 포함하며, 이는 예를 들어 알루미나증, 탄저병, 석면증, 연골증, 협착증, 측부침착증, 규폐증, 연초폐증 및 면폐증을 포함한다.

[0274] 이들의 소염 활성, 특히 호산구 활성화의 억제와 관련하여, 본 발명의 화합물은 또한 호산구 관련 장애, 예를 들면, 호산구 증가증, 특히 기도 및/또는 폐에 영향을 줄 수 있는 과호산구 증가증 뿐만 아니라, 예를 들어 로플러 증후군, 호산구 폐렴, 기생충(특히 후생 동물) 감염(열대 호산구 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(척-스트라우스 증후군 포함), 호산구 육아종에 필연적이거나 이에 수반되는 기도의 호산구 관련 장애, 및 약물 반응으로 인해 기도에 영향을 미치는 호산구 관련 장애를 포함하는 기도의 호산구 관련 장애(예를 들면, 폐 조직의 병적 호산구 침윤 관련)의 치료에 유용하다.

[0275] 본 발명의 화합물은 또한 피부의 염증성 또는 알레르기 병태, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 홍반 다형, 포진형 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 홍반성 낭창, 전신 홍반성 낭창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 종양수반성 천포창, 후천성 표피 수포증, 심상성 좌창 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기 병태의 치료에 유용하다.

[0276] 본 발명의 화합물은 또한 염증 구성 요소를 갖는 질환 또는 병태와 같은 다른 질환 또는 상태의 치료에도 사용될 수 있으며, 예를 들면, 안구 알레르기, 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염과 같은 눈의 질환 및 병태, 알레르기성 비염을 포함하여 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 반응이 관련되거나 자가면역 혈액학적 장애(예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생 불량성 빈혈, 순수한 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증)를 포함하는 자가면역 구성 요소 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 전신 홍반성 낭창, 류마티스 관절염, 다발성 연골염, 경피증, 베게너 육아 종증, 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론 질환), 과민성 대장 증후군, 셀리악 질환, 치주염, 유리질막 질환, 신장 질환, 사구체 질환, 알콜성 간 질환, 다발성 경화증, 내분비성 안구 질환, 그레이브스 질환, 유육종증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 일차 담도 성 간경변, 포도막염(전방 및 후방), 쇼그렌 증후군, 건성 각결막염 및 춘계 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신 청소년 특발성 관절염, 크라이오피린 관련 주기성 증후군, 신염, 혈관염, 게실염, 간질성 방광염, 사구체신염(신장 병증이 있거나 없으며, 예를 들어 특발성 신 증후군 또는 경미한 변화의 신장 병증 포함), 만성 육아종성 질환, 자궁내막증, 렙토스피

라증 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복잡한 국소 통증 증후군, 심장 비대, 근육 소모, 이화장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피종, 무산소성 피하 이형성증, 베체트 질환, 색조실조증, 파제트 질환, 췌장염, 유전성 주기적 열 증후군, 천식(알레르기 및 비-알레르기, 경증, 중등도, 중증, 기관지 및 운동-유도), 급성 폐 손상, 급성 호흡 곤란 증후군, 호산구 증가증, 과민증, 아나필락시스, 비부비동염, 안구 알레르기, 실리카 유발 질환, COPD(손상, 기도 염증, 기관지 과민성, 리모델링 또는 질병 진행의 감소), 폐 질환, 낭포성 섬유증, 산-유발 폐 손상, 폐 고혈압, 다발성 신경병증, 백내장, 전신 경화증과 관련된 근육 염증, 피부 근염, 다발성 근염, 봉입체 근염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨 질환, 편평태선, 제1형 당뇨병, 또는 제2형 당뇨병의 치료에 사용될 수 있다.

[0277] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은, 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 청소년 류마티스 관절염, 전신 청소년 특발성 관절염(SJIA), 크라이오피린-연관 주기성 증후군(CAPS) 또는 골관절염으로부터 선택된다.

[0278] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 TH17-매개된 질환으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, TH17-매개된 질환은 전신 홍반성 낭창, 다발성 경화증; 크론 질환 또는 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

[0279] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 쇼그렌 증후군 알레르기 장애, 골관절염으로부터 선택된다. 안구 알레르기, 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염과 같은 눈의 병태가 알레르기성 비염을 포함하여 코에 영향을 미친다.

[0280] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반증, 포진형 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 종양수반성 천포창, 후천성 표피 수포증, 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기성 병태로부터 선택된다.

[0281] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물은 바이러스 감염, 질환 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 발명은, HIV-1, HIV-2, 인간 T-세포 백혈병 바이러스-I(HTLV-I), HTLV-II, HTLV-III, 유인원 면역결핍 바이러스(SIV), 임파선염-관련 바이러스(LAV-2), 유인원 T-림프영양성 바이러스-I(STLV-I), STLV-II, STLV-III, 유인원 B-림프영양성(SBL) 바이러스, 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스(GALV), 소 백혈병 바이러스(BLV), 말 전염성 빈혈 바이러스(EIAV), 고양이 백혈병 바이러스(FELV), 쥐과 백혈병 바이러스(MuLV), 조류 백혈병 바이러스(ALV); 헤파드나바이러스(B형 간염)와 같은 다른 바이러스 감염; 헤르페스바이러스(단순포진 I, 단순포진 II, 대상포진, 엡스타인-바 바이러스 및 거대세포바이러스); 파르보바이러스(인간 파르보바이러스 B-19); 파포바바이러스군(인간 유두종 바이러스 1형 내지 60형, JC 및 BK 바이러스); 폭스 바이러스(대두창, 경증 두창, 종두증, 원숭이 폭스, 우두, 가성 우두 또는 젖짜는 인간의 노드 바이러스, 파라폭스 또는 ORF 바이러스, 전염성 연속종) 및 암, 림프종 및 다른 백혈병과 같은 레트로바이러스 질환으로부터 선택되는 바이러스 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0282] ***병용 요법***

[0283] 치료될 특정 병태 또는 질환에 따라, 그 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가 치료제가 본 발명의 화합물 및 조성물과 병용하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 정상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다.

[0284] 특정 실시양태에서, 제공된 화합물 또는 이의 조성물은 다른 항암제, 세포 독소 또는 화학 요법제와 병용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0285] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 함께 사용되는 항암제 또는 화학요법제는, 메트포르민, 펜포르민, 부포르민, 이마티닙, 닐로티닙, 게피티 닙, 수니티닙, 카르필조밉, 살리노스포라미드 A, 레티노산, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 이포스파미드, 아자티오프린, 머캅토퓨린, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 겜시타빈, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 에토포시드, 테니포사이드, 타플루포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸, 토포 테칸, 암사크린, 악티노마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 발루비신, 아이다루비 신, 에피루비신, 플라카마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 멜팔란, 부설판, 카페시 타빈, 페메트렉시드, 에포틸론, 13-시스-레티노산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-머캅토퓨린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, 아브락산, 아큐탄®, 악티노마이신-D, 아드리마이신®, 아드루실®, 아피니토르®, 아

그릴린®, 알라-코르트®, 알데스류킨, 알렘투주맙, ALIMTA, 알리트레티노인, 알카반-AQ®, 알케란®, 올-트랜스레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아난드론®, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, 아라-C, 아라네스프®, 아레디아®, 아리미덱스®, 아로마신®, 아라논®, 삼산화비소, 아르제라™, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, BEXXAR®, 비칼루타미드, BiCNU, 블레녹산®, 블레오마이신, 보르테조밉, 부설판, 부설펙스®, C225, 칼슘 류코보린, 캄파트®, 캄프토사르®, 캄토테신-11,카페시타빈, 카락™, 카보플라틴, 카무스틴, 카무스틴 웨이퍼, 캐소덱스®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, 세루비딘®, 세툭시맙, 클로람부실, 시트로보룸 인자, 클라드리빈, 코르티손, 코스메겐®, CPT-11, 시타드렌®, 사이토사르-U®, 사이톡산®, 다카바진, 다코겐, 닥티노마이신, 데르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 당노루비신 리포조말, 다우노솜®, 데카드론, 데시타빈, 델타-코르테프®, 델타손®, 데니류킨, 디프티톡스, DepoCyt™, 덱사메타손, 덱사메타손 아세테이트, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 덱사손, 텍스라족산, DHAD, DIC, 디오덱스, 도세탁셀, 독실®, 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 드록시아™, DTIC, DTIC-돔®, 두랄론®, 에푸덱스®, 엘리가드™, 엘렌스™, 엘록사틴™, 엘스파르®, Emcyt®, 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비툭스, 에를로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스®, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 유렉신®, 에베롤리무스, 에비스타®, 엑세메스탄, 파레스톤®, 파슬로덱스®, 페마라®, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라®, 플루다라빈, 플루오로플렉스®, 플루오로우라실, 플루오로우라실(크림), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR®, 풀베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겜시타빈, 겜투주맙, 오조가미신, 겜자르 글리벡™, 글리아델® 웨이퍼, GM-CSF, 고세렐린, 과립구-콜로니 자극 인자, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 할로테스틴®, 헤르셉틴®, 헥사드롤, 헥살렌®, 헥사메틸멜라민, HMM, 하이캄틴®, 하이드레아®, 하이드로코르트 아세테이트®, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 나트륨 포스페이트, 하이드로코르티손 나트륨 석시네이트, 하이드로코르톤 포스페이트, 하이드록시우레아, 이브리투모맙, 이브리투모맙, 티욱세탄, 이다마이신®, 이다루비신 이펙스®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카복스아미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 접합체), 인터류킨-2, 인터류킨-11, 인트론 A®(인터페론 알파-2b), 이레싸®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 익셈프라™, 키드로라제®, 라나코트®, 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류케란, 류킨™, 류프롤라이드, 류로크리스틴, 류스타틴™, 리포조말 아라-C, 액체 프레드®, 로무스틴, L-PAM, L-사르코리신, 루프론®, 루프론 데포®, 마툴란®, 막시덱스, 메클로레타민, 메클로레타민 하이드로클로라이드, 메드랄론®, 메드롤®, 메가세®, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토퓨린, 메스나, 메스넥스™, 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론, 메티코르텐®, 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-프레드니솔®, MTC, MTX, 무스타르겐®, 무스틴, 무타마이신®, 마일레란®, 마일로셀™, 마일로타르그®, 나벨빈®, 넬라라빈, 네오사르®, 뉴라스타™, 네우메가®, 네우포겐®, 넥사바르®, 닐란드론®, 닐로티닙, 닐루타미드, 니펜트®, 질소 머스타드, 노발덱스®, 노반트론®, N플레이트, 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 오파투무맙, 온코스파르®, 온코빈®, 온탁®, 온살™, 오프렐베킨, 오라프레드®, 오라손®, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 파니투무맙, 판레틴®, 파라플라틴®, 파조파닙, 페디아프레드®, PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스팀, PEG-인트론™, PEG-L-아스파라기나제, PEMETREXED, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드, 플라티놀®, 플라티놀-AQ®, 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론®, 프로카바진, PROCRIT®, 프로류킨®, 카르무스틴 임플란트를 갖는 프로리페프로스판 20, 퓨린톨®, 랄록시펜, 레블리미드®, 레우마트렉스®, 리툭산®, 리툭시맙, 로페론-A®(인터페론 알파-2a), 로미플라스팀, 루벡스®, 루비도마이신 하이드로클로라이드, 산도스타틴®, 산도스타틴 LAR®, 사르그라모스팀, 솔루-코르테프®, 솔루-메드롤®, 소라페닙, SPRYCEL™, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수텐트®, 타목시펜, 타르세바®, 타르그레틴®, 타시그나®, 탁솔®, 탁소테레®, 테모다르®, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, TESPA, 탈리도미드, 탈로미드®, 테라시스®, 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드®, 티오포스포아미드, 티오플렉스®, 티오테파, TICE®, 토포사르®, 토포테칸, 토레미펜, 토리셀®, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레안다®, 트레티노인, 트렉스얼™, 트리세녹스®, TSPA, TYKERB®, VCR, 벡티빅스™, 벨반®, 벨케이드®, 베페시드®, 베사노이드®, 비아두르™, 비다자®, 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈카자르 Pfs®, 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노렐빈 타르트레이

트, VLB, VM-26, 보리노스탯, 보트리엔트, VP-16, 부몬®, 셀로다®, 자노사르®, 제발린™, 지네카드®, 졸라덱스®, 졸리드론산, 졸린자, 조메타®, 또는 이들 중의 임의의 배합물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0286] 특정 실시양태에서, 종양-면역 제제(immuno-oncology agent)는 본원에 기재된 바와 같은 증식성 장애의 치료를 위해 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "종양-면역 제제"는 대상에서 면역 반응을 강화, 자극 및/또는 상향 조절하는데 효과적인 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 함께 종양-면역 제제의 투여는 암 치료에 상승 효과를 갖는다.

[0287] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제를 투여하기 전에 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제를 투여한 후에 순차적으로 투여된다.

[0288] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 종양-면역 제제와 함께 제제화될 수 있다.

[0289] 종양-면역 제제는 예를 들어 소분자 약물, 항체, 생물학적 분자 또는 소분자일 수 있다. 생물학적 종양-면역 제제의 예는 암 백신, 항체, 및 사이토카인을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 단일클론 항체는 인간화되거나 인간이다.

[0290] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 (i) 자극(공동 자극 포함) 수용체의 작용제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동 억제 포함) 신호의 길항제이고, 이들은 둘 다 항원-특이적 T 세포 반응을 증폭시킨다.

[0291] 특정한 자극 및 억제 분자는 면역 글로불린 상위군(super family)(IgSF)의 구성원이다. 공동 자극 또는 공동 억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 하나의 중요한 군은 B7 군이고, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1(PD-L1), B7-DC(PD-L2), B7-H2(ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5(VISTA), 및 B7-H6을 포함한다. 공동 자극 또는 공동 억제 수용체에 결합하는 또 다른 막 결합 리간드 군은 동족 TNF 수용체 군 구성원에 결합하는 분자의 TNF 군이고, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137(4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림보톡신 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림포톡신 α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는, 면역 반응을 자극하기 위한, T 세포 활성화를 억제하는 사이토카인(예를 들어, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF 및 기타 면역 억제성 사이토카인) 또는 T 세포 활성화를 자극하는 사이토카인이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 종양-면역 제제의 조합은 T 세포 반응을 자극할 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질의 길항제(예를 들어, 면역 관문 억제제), 예를 들면, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, 및 TIM-4; 또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제, 예를 들면, B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB(CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H이다.

[0294] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 NK 세포에 대한 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포에 대한 활성화 수용체의 작용제이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 KIR의 길항제로서, 예를 들면, 리리루맙이다.

[0295] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 대식세포 또는 단핵구를 억제하거나 고갈시키는 제제로서, 이는 RG7155(WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008(WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)를 포함하는 CSF-1R 길항제 항체와 같은 CSF-1R 길항제를 포함하나 이로 제한되지는 않는다.

[0296] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는, 양성 보조 자극 수용체를 결찰하는(ligate) 작용제, 억제 수용체를 통한 신호 전달을 약화시키는 차단제, 길항제, 및 항-종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 하나 이상의 제제, 종양 미세 환경 내에서 뚜렷한 면역 억제 경로를 극복하는(예를 들어, 억제 수용체 참여(예를 들어, PD-L1 / PD-1 상호 작용)fmf 차단하거나, Treg를 (예를 들어, 항-CD25 단일클론 항체(예를 들어, 다클리주맙)를 사용하거나 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해) 고갈 또는 억제하거나, IDO와 같은 대사 효소를 억제하거나, T 세포 에너지 또는 고갈을 역전/방지하는) 제제, 및 종양 부위에서 선천적 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 제제로부터 선택된다.

[0297] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 CTLA-4 길항제이다. 일부 실시양태에서, CTLA-4 길항제는 길항성 CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 길항성 CTLA-4 항체는 YERVOY(이필리무맙) 또는 트레멜리무맙이다.

[0298] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 PD-1 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 프로그래밍된 사망-1(PD-1) 수용체에 특이적으로 결합하여 PD-1 활성을 억제하는 항체 또는 이의 항원-결합부이다. 일부 실시양태에서, PD-1 길항제는 길항성 PD-1 항체이다. 일부 실시양태에서, 길항성 PD-1 항체는 OPDIVO(니볼루맙), KEYTRUDA(펨브롤리주맙), 또는 MEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493)이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 피딜리주맙(CT-011)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 AMP-224라 불리는 IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2(B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.

[0299] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 PD-L1 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 길항제는 길항성 PD-L1 항체이다. 일부 실시양태에서, PD-L1 항체는 MPDL3280A(RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙(MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), 및 MSB0010718C(WO2013/79174)이다.

[0300] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 LAG-3 길항제이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 길항제는 길항성 LAG-3 항체이다. 일부 실시양태에서, LAG3 항체는 BMS-986016(WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321(WO08/132601, WO09/44273)이다.

[0301] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 CD137(4-1BB) 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD137(4-1BB) 작용제는 작용성 CD137 항체이다. 일부 실시양태에서, CD137 항체는 우렐루맙 또는 PF-05082566(WO12/32433)이다.

[0302] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 GITR 작용제이다. 일부 실시양태에서, GITR 작용제는 작용성 GITR 항체이다. 일부 실시양태에서, GITR 항체는 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518(WO06/105021, WO09/009116), 또는 MK-4166 (WO11/028683)이다.

[0303] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 IDO 길항제이다. 일부 실시양태에서, IDO 길항제는 INCB-024360(WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, 또는 NLG-919(WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)이다.

[0304] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 OX40 작용제이다. 일부 실시양태에서, OX40 작용제는 작용성 OX40 항체이다. 일부 실시양태에서, OX40 항체는 MEDI-6383 또는 MEDI-6469이다.

[0305] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 OX40L 길항제이다. 일부 실시양태에서, OX40L 길항제는 길항성 OX40 항체이다. 일부 실시양태에서, OX40L 길항제는 RG-7888(WO06/029879)이다.

[0306] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 CD40 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD40 작용제는 작용성 CD40 항체이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 CD40 길항제이다. 일부 실시양태에서, CD40 길항제는 길항성 CD40 항체이다. 일부 실시양태에서, CD40 항체는 루카투무맙 또는 다세투주맙이다.

[0307] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 CD27 작용제이다. 일부 실시양태에서, CD27 작용제는 작용성 CD27 항체이다. 일부 실시양태에서, CD27 항체는 바르릴루맙이다.

[0308] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 MGA271(B7H3에 대한)(WO11/109400)이다.

[0309] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는, 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸 투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙, 마페나톡스, 아폴리주맙, 아테졸리맙, 아벨루맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 두르발루맙, 에파카도스탯, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙, 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 리툭시맙, 티실리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙이다.

[0310] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 면역자극제이다. 예를 들면, PD-1 및 PD-L1 억제 축을 차단하는 항체는 활성화된 종양-반응성 T 세포를 촉발(unleash)할 수 있고, 임상 실험에서 종래에는 면역 요법에 민감한 것으로 간주되지 않았던 일부 종양 유형을 포함하여 증가하는 수의 종양 조직학에서 지속하는 항-종양 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 하기 문헌을 참조한다: Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. 항-PD-1 항체 니볼루맙(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, ONO-4538, MDX1106 및 BMS-936558로도 알려짐)은 이전의 혈관신생 치료 동안 또는 그 이후에 질병 진행을 경험한 RCC 환자에서 전체 생존율을 향상시킬 가능성을 보여주었다.

[0311] 일부 실시양태에서, 면역 조절 치료제는 구체적으로 종양 세포의 아폽토시스를 유도한다. 본 발명에 사용될 수 있는 승인된 면역조절 치료제는 포말리도마이드(Pomalyst®, Celgene); 레날리도마이드(Revlimid®, Celgene); 이게놀 메부테이트(Picato®, LEO Pharma)를 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 암 백신은 무증상 또는 최소 증상 전이성 거세 내성(호르몬 내화성) 전립선 암의 치료를 위해 승인된 시풀루셀-T(Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals); 및 흑색종에서 절제 불가능한 피부, 피하 및 결절 병변의 치료를 위해 승인된 유전자 변형 종양용해성 바이러스 요법인 탈리모겐 라허파레프벡(Imlygic®, BioVex/Amgen, 이전에 T-VEC로 알려짐)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는, 간세포암(NCT02562755) 및 흑색종(NCT00429312)의 경우, 펙사스티모겐 데박시레프벡(PexaVec/JX-594, SillaJen/이전 Jennerex Biotherapeutics), GM-CSF를 발현하도록 조작된 티미딘 키나제-(TK-)결핍 백시니아 바이러스와 같은 종양 용해성 바이러스 치료법; 결직장암(NCT01622543), 전립선암(NCT01619813), 두경부 편평상피세포암(NCT01166542), 췌장 선암(NCT00998322) 및 비-소세포 폐암(NSCLC)(NCT 00861627)을 포함하는 다수의 암에서, RAS-활성화되지 않은 세포에서 복제되지 않는 호흡기 장 고아바이러스(레오바이러스)의 변형인 펠라레오렙(Reolysin®, Oncolytics Biotech); 난소암(NCT02028117)에서, 및 결직장암, 방광암, 두경부 편평상피세포 암종 및 침샘암(NCT02636036)에서와 같은 전이성 또는 진행된 상피 종양에서, 전장 CD80을 발현하도록 조작된 아데노 바이러스 및 T-세포 수용체 CD3 단백질에 특이적인 항체 단편인 엔아데노투시레브(NG-348,psiOxus, 이전에 ColoAd1로 알려짐); 흑색종(NCT03003676)에서, 그리고 복막 질환, 결직장암 또는 난소암(NCT02963831)에서, GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 ONCOS-102(Targovax/이전에 Oncos); 각각 복막 암종증(NCT01443260), 난관암, 난소암(NCT 02759588)에서 연구되는, 베타-갈락토시다제(베타-갈)/베타-글루코로니다제 또는 베타-갈/인간 요오드화나트륨 동향수송체(hNIS)를 발현하도록 조작된 백시니아 바이러스인 GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH); 또는 방광암(NCT02365818)에서 GM-CSF를 발현하도록 조작된 아데노바이러스인 CG0070(Cold Genesys)로부터 선택된다.

[0313] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는, 프로프로그 5-플로오로사이토신을 세포독성 약물 5-플루오로우라실로 전환시킬 수 있는, 사이토신 데아미나제를 발현하도록 조작된 TK- 및 백시니아 성장 인자-결핍 백시니아 바이러스인 JX-929(SillaJen/이전에 Jennerex Biotherapeutics); 난치성 RAS 돌연변이를 표적으로 하는 펩티드계 면역요법제인 TG01 및 TG02(Targovax/이전에 Oncos); 및 Ad5/3-E2F-델타24-hTNFα-IRES-hIL20으로 지정되는 조작된 아데노바이러스인 TILT-123(TILT Biotherapeutics); 및 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV)의 당단백질(GP)을 발현하도록 조작되고 항원-특이적 $CD8^+$ T 세포 반응을 일으키도록 설계된 항원을 발현하도록 추가로 조작될 수 있는 수포성 구내염 바이러스(VSV)인 VSV-GP(ViraTherapeutics)로부터 선택된다.

[0314] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 키메라 항원 수용체 또는 CAR을 발현하도록 조작된 T-세포이다. 이러한 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작된 T-세포는 CAR-T 세포로 지칭된다.

[0315] 천연 리간드, T-세포 수용체(TCR)의 기능성 말단인 엔도도메인에 융합된, 세포-표면 항원에 특이적인 단일클론 항체로부터 유래된 단일쇄 가변 단편(scFv)로부터 유도될 수 있는 결합 도메인, 예를 들면, T 림프구에서 활성화 신호를 생성할 수 있는 TCR로부터의 CD3-제타 신호 전달 도메인으로 이루어진 CAR이 구성된다. 항원 결합시, 이러한 CAR은 이펙터 세포에서 내인성 신호 경로에 연결되고 TCR 복합체에 의해 개시되는 것과 유사한 활성화 신호를 생성한다.

[0316] 예를 들면, 일부 실시양태에서, CAR-T 세포는 미국 특허 제8,906,682호(June; 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다)에 기재된 것들 중의 하나이며, 상기 특허는 T 세포 항원 수용체 복합체 제타 쇄(예를 들어, CD3 제타)의 세포 내 신호 전달 도메인에 융합된 항원 결합 도메인(예를 들어, CD19에 결합하는 도메인)을 갖는 세포 외 도메인을 포함하도록 조작된 CAR-T 세포를 개시한다. T 세포에서 발현 될 때, CAR은 항원 결합 특이성에 기초하여 항원 인식을 리디렉션할 수 있다. CD19의 경우, 항원은 악성 B 세포에서 발현된다. CAR-T를 광범위한 표시로 사용하는 200건 이상의 임상 시험이 현재 진행 중이다. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[0317] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 레티노산 수용체-관련 고아 수용체 γ(RORγt)의 활성제이다. RORγt는 CD4+(Th17) 및 CD8+(Tc17) T 세포의 17형 이펙터 서브세트의 분화 및 유지 뿐만 아니라, NK 세포와 같은 IL-17 발현 선천성 면역 세포 하위 집단의 분화에서 주요 역할을 하는 전사 인자이다. 일부 실시양태에서, RORγt의 활성제는 LYC-55716(Lycera)이며, 현재 고형 종양(NCT02929862)의 치료를 위한 임상 시험에서 평가되고 있다.

[0318] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 톨-유사 수용체(TLR)의 작용제 또는 활성제이다. TLR의 적합한 활성제는 SD-

101(Dynavax)과 같은 TLR9의 작용제 또는 활성제를 포함한다. SD-101은 B-세포, 여포성 림프종 및 기타 림프종(NCT02254772)에 대해 연구되고 있는 면역자극성 CpG이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 TLR8의 작용제 또는 활성제는 두경부 편평상피세포암(NCT02124850) 및 난소암(NCT02431559)에 대해 연구되고 있는 모톨리모드(VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)를 포함한다.

[0319] 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 종양-면역 제제는 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 항-CD137 단일클론 항체; 발리루맙(CDX-1127, Celldex Therapeutics), 항-CD27 단일클론 항체; BMS-986178(Bristol-Myers Squibb), 항-OX40 단일클론 항체; 리리루맙(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), 항-KIR 단일클론 항체; 모날리주맙(IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) 항-NKG2A 단일클론 항체; 안데칼릭시맙(GS-5745, Gilead Sciences), 항-MMP9 항체; MK-4166(Merck & Co.), 항-GITR 단일클론 항체를 포함한다.

[0320] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 엘로투주맙, 미파무르타이드, 톨-유사 수용체의 작용제 또는 활성제, 및 RORγt의 활성제로부터 선택된다.

[0321] 일부 실시양태에서, 면역자극 치료제는 재조합 인간 인터류킨 15(rhIL-15)이다. rhIL-15는 임상에서 흑색종 및 신장세포 암종(NCT01021059 및 NCT01369888) 및 백혈병(NCT02689453)에 대한 치료제로서 시험되어 왔다. 일부 실시양태에서, 면역자극제는 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)이다. 일부 실시양태에서, IL-15 기반 면역치료제는 이종이량체 IL-15(hetIL-15, Novartis/Admune), 가용성 IL-15 결합 단백질 IL-15 수용체 알파 쇄(IL15:sIL-15RA)에 착화된 내생 IL-15의 합성 형태로 구성된 융합 복합체이며, 이는 흑색종, 신장세포 암종, 비-소세포 폐암 및 두경부 편평상피세포 암종(NCT02452268)에 대한 1기 임상 시험에서 시험되었다. 일부 실시양태에서, 재조합 인간 인터류킨 12(rhIL-12)는 NM-IL-12(Neumedicines, Inc.), NCT02544724 또는 NCT02542124이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622]에 기재된 것들로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams ET. AL]의 표 1에 기재된 예로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams ET. AL]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택되는 종양-면역 표적을 표적으로 하는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Jerry L. Adams ET. AL]의 표 2에 열거된 것들로부터 선택되는 소분자 제제이다.

[0323] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329]에 기재된 소분자 종양-면역 제제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 문헌[Peter L. Toogood]에 기재된 경로를 표적으로 하는 제제이다.

[0324] 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390]에 기재된 것들로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE®) 항체 구조체(construction)이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE®) 항체 구조체는 CD19/CD3 이중특이적 항체 구조체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE®) 항체 구조체는 EGFR/CD3 이중특이적 항체 구조체이다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE®) 항체 구조체는 T 세포를 활성화한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이저(BiTE®) 항체 구조체는 T 세포를 활성화하고, 이는 방관자 세포에서 세포 간 접착 분자 1(ICAM-1) 및 FAS의 상향 조절을 유도하는 사이토카인을 방출한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 인게이저 (BiTE®) 항체 구조체는 방관자 세포 용해를 유도하는 T 세포를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 고형 종양 내에 있다. 일부 실시양태에서, 용해되는 방관자 세포는 BiTE® 활성화 T 세포에 근접해 있다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 종양-관련 항원(TAA) 음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방관자 세포는 EGFR-음성 암 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 PD-L1/PD1 축 및/또는 CTLA4를 차단하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 생체외 확장된 종양-침윤성 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 종양-면역 제제는 T 세포를 종양-관련 표면 항원(TAA)과 직접 연결하는 이중특이적 항체 구조체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)이다.

[0325] 특정 실시양태에서, 2종 이상의 치료제의 조합이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 3종 이상의 치료제의 조합이 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0326] 본 발명의 억제제와 조합될 수 있는 제제의 다른 예는 또한 하기 제제를 비제한적으로 포함한다: 비타민 및 영양 보충제, 암 백신, 호중구 감소증 치료제(예를 들어, G-CSF, 필그라스팀, 레노그라스팀), 혈소판 감소증 치료제(예를 들어, 수혈, 에리트로포이에틴), PI3 키나제(PI3K) 억제제, MEK 억제제, mTOR 억제제, CPT1 억제제, AMPK 활성제, PCSK9 억제제, SREBP 부위 1 프로테아제 억제제, HMG CoA 리덕타제 억제제, 구토방지제(예를 들어, 5-HT_3 수용체 길항제, 도파민 길항제, NK1 수용체 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 또는 항콜린제), 알츠하이머 질환 치료제, 예를 들면, 아리셉트® 및 엑셀론®; 파킨슨 질환 치료제, 예를 들면, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 퍼골라이드, 트리헥세펜딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS) 치료제, 예를 들면, 베타 인터페론(예를 들어, 아보넥스® 및 레비프®), 코팍손® 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예를 들면, 알부테롤 및 싱굴레어®; 정신 분열증 치료제, 예를 들면, 자프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 소염제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 및 설파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예를 들면, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경 영양 인자, 예를 들면, 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸 및 항-파킨슨증 제제; 심혈관 질환 치료제, 예를 들면, 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴, 섬유소, 콜레스테롤 흡수 억제제, 담즙산 격리제 및 니아신; 간 질환 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항 바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예를 들면, 코르티코스테로이드, 항-백혈병 제제 및 성장 인자; 면역결핍 장애 치료제, 예를 들면, 감마 글루불린; 및 항-당뇨병 제제, 예를 들면, 비구아나이드(메트포르민, 펜포르민, 부포르민), 티아졸리딘디온(로시글리타존, 피오글리타존, 트로글리타존), 설포닐우레아(톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리피자이드, 글리부라이드, 글리메피라이드, 글리클라자이드), 메글리티나이드(레파글리나이드, 나테글리나이드), 알파-글루코시다제 억제제(미글리톨, 아카르보스), 인크레틴 모방체(엑세나타니드, 리라글루타이드, 타스포글루타이드), 위 억제 펩티드 동족체, DPP-4 억제제(빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴), 아밀린 동족체(프람린타이드), 및 인슐린 및 인슐린 동족체.

[0327] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 항감작제, 단일클론 또는 다중클론 항체 또는 siRNA 치료제와 병용하여 투여된다.

[0328] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 염증성 질환, 장애 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함으로써, 염증성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 추가의 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 제제일 수 있으며, 예를 들어 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 소염제(NSAIDS), 예를 들어 아스피린, 이부프로펜, 나트록센, 에토돌락(로딘®) 및 셀레콕십, 콜키신(콜크리스®), 코르티코스테로이드, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로퓨리놀, 페북소스탯(울로릭®), 설파살라진(아줄피딘®), 항말라리아제, 예를 들어 하이드록시클로로퀸(플라퀘닐®) 및 클로로퀸(아랄렌®), 메토트렉세이트(레우마트렉스®), 금 염, 예를 들어 금 티오글루코스(솔가날®), 금 티오말레이트(미오크리신®) 및 오라노핀(리다우라®), D-페니실라민(데펜® 또는 쿠프리민®), 아자티오프린(이무란®), 사이클로포스파미드(사이톡산®), 클로르암부실(류케란®), 사이클로스포린(산디뮨®), 레플루노마이드(아라바®) 및 "항-TNF" 제제, 예를 들어 에타네르셉트(엔브렐®), 인플릭시맙(레미카데®), 골리무맙(심포니®), 세르톨리주맙 페골(심지아®) 및 아달리무맙(후미라®), "항-IL-1" 제제, 예를 들어 아나킨라(키네레트®) 및 릴로나셉트(아르칼리스트®), 카나키누맙(일라리스®), 항-Jak 억제제, 예를 들어 토파시티닙, 항체, 예를 들어 리툭시맙(리툭산®), "항-T-세포" 제제, 예를 들어 아바타셉트(오렌시아®), "항-IL-6" 제제, 예를 들어 토실리주맙(악템라®), 디클로페낙, 코르티손, 하이알루론산(신비스크® 또는 하이알간®), 단일클론 항체, 예를 들어 타네주맙, 항응고제, 예를 들어 헤파린(칼신파린® 또는 리쿠아에민®) 및 와르파린(쿠마딘®), 설사약, 예를 들어 디페녹실레이트(로모틸®) 및 로페라미드(이모디움®), 담즙산 결합제, 예를 들어 콜레스티라민, 알로세트론(로트로넥스®), 루비프로스톤(아미티자®), 완하제, 예를 들어 마그네시아유(Milk of Magnesia), 폴리에틸렌 글리콜(미라락스®), 둘코락스®, 코렉톨® 및 세노코트®, 항콜린제 또는 진경제, 예를 들어 디사이클로민(벤틸®), 싱굴레어®, 베타-2 작용제, 예를 들어 알부테롤(벤톨린® HFA, 프로벤틸® HFA), 레발부테롤(속페넥스®), 메타프로테레놀(알루펜트®), 피르부테롤 아세테이트(막사이르®), 테르부탈린 설페이트(브레타이레®), 살메테롤 시나포에이트(세레벤트®) 및 포르모테롤(포라딜®), 항콜린제, 예를 들어 이프라트로퓸 브로마이드(아트로벤트®) 및 티오트로퓸(스피리바®), 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들어 베클로메타손 디프로피오네이트(베클로벤트®, Qvar®, 및 반세릴®), 트리암시

놀론 아세토나이드(아즈마코르트®), 모메타손(아스트마넥스®), 부데소나이드(풀모코르트®), 및 플루니솔라이드(에어로비드®), 아프비아르®, 심비코르트®, 둘레라®, 크로몰린 나트륨(인탈®), 메틸크산틴, 예를 들어 테오필린(테오-두르®, 테올레어®, 슬로-비드®, 유니필®, 테오-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예를 들어 오말리주맙(졸레어®), 뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 예를 들어 지도부딘(레트로비르®), 아바카비르(지아젠®), 아바카비르/라미부딘(에프지콤®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘(트리지비르®), 디다노신(비덱스®), 엠트리시타빈(엠트리바®), 라미부딘(엠피비르®), 라미부딘/지도부딘(콤비비르®), 스타부딘(제리트®), 및 잘시타빈(히비드®), 비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제, 예를 들어 델라비르딘(레스크립토르®), 에파비렌즈(수스티바®), 네바이라핀(비라문®) 및 에트라비린(인텔렌스®), 뉴클레오티드 역전사 효소 억제제, 예를 들어 테노포비르(비레드®), 프로테아제 억제제, 예를 들어 암프레나비르(아게네라제®), 아타자나비르(레야타즈®), 다루나비르(프레지스타®), 포삼프레나비르(렉시바®), 인디나비르(크릭시반®), 로피나비르 및 리토나비르(칼레트라®), 넬피나비르(비라셉트®), 리토나비르(노르비르®), 사퀴나비르(포르토바세® 또는 인비라세®), 및 티프라나비르(압티부르®), 진입 억제제, 예를 들어 엔푸비르티드(푸제온®) 및 마라비록(셀젠트리®), 인테그라제 억제제, 예를 들어 락테그라비르(이센트레스®), 도소루비신(하이드로다우노루비신®), 빈크리스틴(온코빈®), 보르테조밉(벨카데®), 및 레날리도마이드(레블리미드®)와 조합된 텍사메타손(데카드론®), 또는 이들의 임의의 조합물(들)을 포함한다.

[0329] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은, 예를 들면, 아시클로비르, 펜시클로비르, 시도포비르, 이독수리딘, 지도부딘, 리바바린, 아만타딘, 포스카르넷, 디다노신, 아시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 잘시타빈, 리만타딘, 칼라시클로비르, 파미시클로비르, 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르, 잘시타빈, 지도부딘, 지도부딘-라미부딘, TRIZIVIR(지도부딘, 라미부딘, 아바카비르), EPZICOM(아바-카비르-라미부딘), TRUVADA(테노포비르-엠트리시타빈), 에파비렌즈, 네비라핀, 및 델라비르딘, 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르-리토나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 및 티프라나비르를 포함하는 항바이러스제와 병용 투여된다. 일부 실시양태에서, 항바이러스제는, 예를 들면, 리만타딘, 아만타딘, 오셀타미비르, 및 자나미비르를 포함하는 항-인플레인자 제제이다.

[0330] 이들 추가 제제는 다중 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안으로, 이들 제제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 제형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2개의 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로로부터 일정 시간 기간 내에, 일반적으로 서로로부터 5시간 이내에 제공될 수 있다.

[0331] 본원에서 사용되는 용어 "병용", "병용된" 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 별도의 단위 투여 제형으로 동시에 또는 순차적으로 또는 단일 단위 투여 제형으로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가의 치료제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 제형을 제공한다.

[0332] 단일 투여 제형을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 제공된 화합물 및 추가의 치료제(상기 기재된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물에서) 둘 다의 양은 치료되는 대상 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 1일 체중 1kg당 본 발명의 화합물 0.01 내지 100mg의 용량이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0333] 추가의 치료제를 포함하는 조성물에서, 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가의 치료제의 양은 상기 치료제만을 이용하는 단일 요법에서 요구되는 것보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 1일 체중 1kg당 추가의 치료제 0.01 내지 100mg의 용량이 투여될 수 있다.

[0334] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 유일한 활성제로서 상기 치료제를 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조성물에서 추가의 치료제의 양은, 유일한 치료적 활성 제제로서 상기 제제를 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

[0335] 일 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제는 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 본 발명의 화합물의 투여 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료제는 이후 추가로 상세하게 기술된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 상기 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간 전에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I'의 화합물은 상기 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간,

6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간 후에 투여될 수 있다.

[0336] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제를 제공한다.

[0337] **예시**

[0338] 하기 실시예에 설명된 바와 같이, 특정 예시적인 실시양태에서, 화합물들은 하기 일반 절차에 따라 제조된다. 일반적인 방법은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 설명하지만, 하기의 일반적인 방법 및 당업자에게 공지된 다른 방법은 본원에 기재된 바와 같은 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 서브 클래스 및 종에 적용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0339] **실시예 1A**

[0340] **DRE-루시퍼라제 리포터 분석**

[0341] AHR은 이를 활성화시키는 유전자들의 업스트림에 있는 다이옥신 반응성 요소(DRE)에 결합한다. AHR 활성의 한 척도는 하나 또는 다수의 DRE 요소의 다운스트림에 있는 루시퍼라제와 같은 리포터 유전자의 활성화이다. 루시퍼라제 활성은 AHR의 리포터를 발현하는 세포에서의 AHR의 활성화 및 억제를 반영할 것이다.

[0342] 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 쥐과 Hepa1-6 또는 Hepa-1c1c7 또는 다른 쥐과 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하였다. 마찬가지로, 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 인간 HepG2 또는 다른 인간 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하였다.

[0343] 다음날, TCDD, 키누레닌, ITE(2-(1H-인돌-3-일카보닐)-4-티아졸카복실산 메틸 에스테르), VAF347, BNF(베타-나프토플라본), FICZ(6-포르밀인돌로(3,2-b) 카바졸) 또는 다른 AHR 리간드와 같은 AHR 활성화 리간드는 AHR 길항제와 함께 또는 없이 첨가되었다.

[0344] 세포를 4, 15 또는 24시간 또는 또 다른 시점 동안 항온배양한 다음, AHR 활성화 또는 억제의 판독으로서의 루시퍼라제 활성의 측정을 위해 용해시켰다. 루시퍼라제는 프로메가 루시퍼라제 키트와 같은 상업용 키트 또는 루시퍼라제 활성을 측정하기 위한 루시페린 기질을 제공하는 임의의 키트 또는 시약으로 측정되었다. 활성화 리간드만 첨가된 루시페라제의 농도가 최대 신호였고, 리간드가 없는 루시페라제가 최소 신호였다. IC_{50} 값은 루시퍼라제 활성의 절반을 억제하는 농도로서 측정되었다. 분석된 화합물 및 이의 IC_{50} 값은 하기 표 2에 제시하였다.

[0345] 일부 실시양태에서, 화합물들의 IC_{50}은 5 내지 20 μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 5$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 1$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.1$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.01$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.001$ μM이다.

[0346] 상기 분석에 의해 수득된 본 발명의 특정 화합물의 활성은 하기 표 2에 기재되어 있다.

[0347] 표 2에서, IC_{50} 값은 A, B, C 및 D로 보고되며, 여기서 A는 <0.5 μM의 IC_{50}을 나타내고; B는 0.5 내지 1.0 μM의 IC_{50}을 나타내고; C는 1.0 내지 1.5 μM의 IC_{50}을 나타내고; D는 >1.5 μM의 IC_{50}을 나타낸다.

표 2

실시예 1A에 따라 분석된 선발 화합물들에 대한 IC_{50} 값

화합물	IC_{50}
I-1	C
I-2	A
I-3	C
I-4	A
I-5	D
I-6	A
I-7	A
I-9	C
I-19	B

[0348]

[0349] **실시예 1B**

[0350] **DRE-루시퍼라제 리포터 분석(대안 방법)**

[0351] AHR은 이를 활성화시키는 유전자들의 업스트림에 있는 다이옥신 반응성 요소(DRE)에 결합한다. AHR 활성의 한 척도는 하나 또는 다수의 DRE 요소의 다운스트림에 있는 루시퍼라제와 같은 리포터 유전자의 활성화이다. 루시퍼라제 활성은 AHR의 리포터를 발현하는 세포에서의 AHR의 활성화 및 억제를 반영할 것이다.

[0352] 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 쥐과 Hepa1-6 또는 Hepa-1c1c7 또는 다른 쥐과 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하거나, 화합물 및 작용제를 플레이팅 시점에서 첨가하였다. 마찬가지로, 안정적으로 또는 일시적으로 형질감염된 DRE-루시퍼라제 리포터를 갖는 인간 HepG2 또는 다른 인간 세포주를 플레이트(96-웰, 384-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하거나, 화합물 및 작용제를 플레이팅 시점에서 첨가하였다.

[0353] 상기 세포들이 플레이팅된 시점이나 밤새 항온배양한 후, TCDD, 키누레닌, ITE(2-(1H-인돌-3-일카보닐)-4-티아졸카복실산 메틸 에스테르), VAF347, BNF(베타-나프토플라본), FICZ (6-포르밀인돌로(3,2-b) 카바졸) 또는 다른 AHR 리간드와 같은 AHR 활성화 리간드는 AHR 길항제와 함께 또는 없이 첨가되었다.

[0354] 세포를 4, 15 또는 24시간 또는 또 다른 시점 동안 항온배양한 다음, AHR 활성화 또는 억제의 판독으로서의 루시퍼라제 활성의 측정을 위해 용해시켰다. 루시퍼라제는 프로메가 루시퍼라제 키트와 같은 상업용 키트 또는 루시퍼라제 활성을 측정하기 위한 루시페린 기질을 제공하는 임의의 키트 또는 시약으로 측정되었다. 활성화 리간드만 첨가된 루시페라제의 농도가 최대 신호였고, 리간드가 없는 루시페라제가 최소 신호였다. IC_{50} 값은 루시퍼라제 활성의 절반을 억제하는 농도로서 측정되었다. 분석된 화합물 및 이의 IC_{50} 값은 하기 표 3에 제시하였다.

[0355] 일부 실시양태에서, 화합물들의 IC_{50}은 5 내지 20 μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 5$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 1$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.1$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.01$ μM이다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 $IC_{50} \leq 0.001$ μM이다.

[0356] 상기 분석에 의해 수득된 본 발명의 특정 화합물의 활성은 하기 표 3에 기재되어 있다.

[0357] 표 3에서, IC_{50} 값은 A, B, C 및 D로 보고되며, 여기서 A는 <0.5 μM의 IC_{50}을 나타내고; B는 0.5 내지 1.0 μM의 IC_{50}을 나타내고; C는 1.0 내지 1.5 μM의 IC_{50}을 나타내고; D는 >1.5 μM의 IC_{50}을 나타낸다.

표 3

실시예 1B 에 따라 분석된 선별 화합물들에 대한 IC_{50} 값

화합물	IC_{50}	화합물	IC_{50}
I-1	A	I-58	D
I-2	A	I-59	A
I-3	A	I-60	B
I-4	A	I-61	A
I-5	A	I-62	A
I-6	A	I-63	A
I-7	D	I-64	A
I-8	D	I-65	A
I-9	B	I-66	A
I-10	D	I-67	A
I-11	A	I-68	B
I-13	D	I-69	A
I-14	D	I-70	A
I-15	A	I-71	A
I-16	A	I-72	A
I-19	A	I-73	A
I-20	A	I-74	B
I-21	A	I-75a	D
I-22	A	I-75b	D
I-23	A	I-77	A
I-24	D	I-78	A
I-25	D	I-79	A
I-26	D	I-80	B
I-27a	B	I-81	A
I-28a	D	I-82b	D
I-29	D	I-83	A
I-30	A	I-84	D
I-31	D	I-85	B
I-32a	D	I-86	A
I-33	A	I-87	A
I-34	D	I-88	B
I-35	D	I-89	A
I-36	D	I-90	A
I-37a	D	I-91	A
I-38	D	I-92	A
I-39	A	I-93	A
I-40	A	I-94a	D
I-41	D	I-95	D
I-42a	D	I-96	A
I-43	B	I-97a	D

[0358]

[0359]

I-44	D	I-98a	D
I-45	A	I-99	A
I-46	A	I-100	D
I-47	A	I-101	A
I-48	A	I-102	A
I-49	A	I-103	A
I-50	D	I-104	B
I-51	A	I-105	A
I-52	B	I-106	A
I-53	A	I-107	A
I-54	A	I-108	A
I-55	A	I-109	A
I-56	A	I-110	B
I-57	A	I-111	A
I-120	D	I-185	D
I-121	D	I-186	B
I-122	D	I-187a	D
I-123	C	I-187b	D
I-124	D		
I-125	D	I-189	D
I-126	A	I-190a	D
I-128a	D	I-190b	D
I-128b	D	I-192	B
I-129	A	I-193	D
I-130	A	I-194	D
I-131	A	I-195	D
I-132	B	I-196	A
I-133	A	I-197	A
I-134	D	I-198a	A
I-135	A	I-198b	B
I-136	A	I-200	A
I-137a	A	I-201	A
I-137b	A	I-202	A
I-139a	A	I-203	A
I-139b	A	I-204a	A
I-141	A	I-204b	A
I-142	D	I-206	D
I-143	D	I-207	D
I-144a	C	I-208	D
I-144b	A	I-209	B
I-146a	D	I-210	C
I-146b	D	I-211	D
I-148	D	I-212	D
I-149	D	I-213	A
I-150a	A	I-214	A

I-150b	C	I-215	D
I-152a	D	I-216a	B
I-152b	A	I-216b	D
I-154	A	I-218	A
I-155	B	I-219	A
I-156	D	I-220	A
I-157	D	I-221	D
I-158a	D	I-222a	A
I-158b	D	I-222b	A
I-160a	D	I-224	A
I-160b	D	I-225	A
I-162	A	I-226	A
I-163	A	I-227	A
I-164	A	I-228	D
I-165	A	I-229	D
I-166	A	I-230	A
I-167	D	I-231	D
I-168	D	I-232	A
I-169	B	I-233	B
I-170	D	I-234	B
I-171	C	I-235	A
I-172	C	I-236	D
I-173	D	I-237	A
I-174	D	I-238	D
I-175	D	I-239	D
I-176	D	I-240	D
I-177	A	I-241	A
I-178	D	I-242	A
I-179	A	I-243a	D
I-180	B	I-243b	D
I-181	D	I-245	D
I-182	D	I-246	C
I-183	D	I-247	D
I-184	D	I-248	D
I-249a	A	I-249b	A
I-250	D	I-251	D
I-252a	A	I-252b	A
I-253	A	I-254	D
I-255	A	I-256	A
I-257	A	I-258	D
I-259a	A	I-259b	A
I-260	D	I-261	D
I-262	A	I-263a	C
I-263b	C	I-264	D
I-265	A	I-266	D

[0360]

I-267	A	I-268	D
I-269	D	I-270	A
I-271	D	I-272	D
I-273	C	I-274	A
I-275	A	I-276	A
I-277	A	I-278	A
I-279	D	I-280	D
I-281	A	I-282	A
I-283	D	I-284	B
I-285	D	I-286	A
I-287	D	I-288	A
I-289	A		

[0361]

[0362] **실시예 1C**

[0363] **마우스 약동학 연구**

[0364] 표 4에 제시된 화합물의 제형물은 위관 영양을 통해 CD-1 마우스에 정맥 내 또는 경구로 투여되었다. 일반적으로, 투여 후 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12 및 24 시간에 혈액을 수집하고 원심 분리에 의해 혈장으로 처리하고 분석할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

[0365] 아세토니트릴로 단백질 침전시키기 전에 내부 표준 물질을 각 샘플에 첨가 하였다. 침전물을 Phree 인지질 제거 필터 플레이트를 통해 여과하고, 샘플을 LC/ MS/MS로 분석하였다. 표준 곡선을 일반적으로 1.0ng/mL 내지 3000ng/mL의 혈장에서 제조하고 샘플과 동일한 방식으로 처리하였다. 샘플 분석은 일반적으로 분석용 UPLC 컬럼이 장착된 적합한 LC/MS/MS 시스템 상에서 수행되고, 화합물들은 ACN 중의 0.1% 포름산(v/v):수중 0.1% 포름산(v/v)의 30 내지 95%의 구배를 갖는 분석 컬럼으로부터 용출된다. 시험 화합물 및 내부 표준의 질량 분석 검측은 양성 모드에서 MRM에 의해 수행되었다. 각각의 화합물의 약동학을 비-구획적 분석을 통해 Phoenix WinNonlin 소프트웨어(Pharsight, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)에 의해 분석하였다. 결과는 하기 표 4에 요약하였다.

표 4

실시예 1C 에 따른 마우스 약동학 데이터

화합물	용량 (mg/kg)	경로	제형	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T^{1/2}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	T_{last} (h)	AUC 0-last (ng*h/mL)	AUC 0-inf (ng*h/mL)	생체이용률(%)
I-137a	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			8.2	6.6	25	24	1921	2008	
I-137a	30	경구	3 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스및 0.2%Tween 80, 현탁액 중	953	0.5	3.5			24	3782	3835	19
I-137b	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			11.2	16.6	37	24	1220	1352	
I-137b	30	경구	3 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스및 0.2%Tween 80, 현탁액 중	476	2	5.9			24	3630	3828	28
I-144b	30	경구	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			1.3	0.8	44	6	1140	1145	
I-144b	30	경구	3 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스및 0.2%Tween 80, 현탁액 중	599	0.2	2			6	613	727	6
I-154	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			12	13.7	16.5	24	2414	3034	
I-154	30	경구	3 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스및 0.2%Tween 80, 현탁액 중	840	2	9.6			24	9358	11207	39
I-198a	3	정맥	1.5 mg/mL,			4.3	12.1	64.8	24	765	772	

[0366]

		내	DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중									
I-198a	30	경구	3.00 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 현탁액 중	721	1	4.2			24	3961	4048	52
I-201	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			8.52	19.6	37.5	24	1203	1334	
I-201	30	경구	3.00 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 현탁액 중	1413	1	7.16			24	9653	10558	79
I-203	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			2.3	5.8	88.5	12	555	565	
I-203	30	경구	3.00 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 현탁액 중	604	0.2	0.7			6	656	657	12
I-204b	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			0.9	4	110	6	454	455	
I-204b	30	경구	3.00 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 현탁액 중	55	0.2	3.2			12	63	67	2
I-219	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			0.7	2.4	73.3	6	678	682	
I-219	30	경구	3.00 mg/mL, 30%PEG400/10%솔루톨/60%물, 현탁액 중	48.9	0.2				12	132	215	2
I-222a	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:			2.4	1.5	36.9	6	1329	1329	

[0367]

			75:20, 용액 중									
I-222a	30	경구	3.00 mg/mL, 30%PEG400/10%솔루톨/60%물, 용액 중	2873	0.2	1.7			12	2231	2239	16
I-222b	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			1.8	2	88.1	6	564	567	
I-222b	30	경구	3.00 mg/mL, 30%PEG400/10%솔루톨/60%물, 용액 중	2167	0.2	3.3			24	2865	2870	51
I-39	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			1.31	3.5	53.7	6	908	931	
I-39	30	경구	3.00 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중	799		3.35			24	1597	1609	17
I-40	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			8.4	24	41.2	24	1066	1213	
I-40	30	경구	3.00 mg/mL, 30%PEG400/10%솔루톨/60%물, 용액 중	853	2	8.8			24	7560	9142	75
I-65	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			0.7	2.7	93.1	4	522	537	
I-65	30	경구	3.00 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중	574	0.2	0.8			6	370	373	7
I-70	3	정맥내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중			1.08	3.2	54.9	6	862	872	

[0368]

I-70	30	경구	10.0 mg/mL, 30%PEG/70%(20% hp-?-CD) 용액, 투명한 용액 증	900	0.5	2.26			12	1944	1993	26
I-73	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 증			2	7.7	90	12	553	556	
I-73	30	경구	3.00 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 현탁액 증	37.5	1	2.1	6		24	96	108	2
I-75a	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 증			13.8	13.7	14.4	24	2666	2265	
I-75a	30	경구	3.0 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 증	969	2	9.8			24	13579	936	51
I-103	3	정맥 내	3.00 mg/mL, 40%PEG400/10%솔루톨/50%물, 용액 증			0.62	1.4	43.9	6	1137	1140	
I-103	30	경구	6.00 mg/mL, 40%PEG400/10%솔루톨/50%물, 용액 증	713	0.2	2.15			12	649	671	6
I-107	3	정맥 내	3.00 mg/mL, DMSO:솔루톨:물=5:10:85, 용액 증			2.18	43.2	540	6	88	92	
I-107	15	경구	3.00 mg/mL, DMSO:솔루톨:물=5:10:85, 용액 증	0	0				0	0	0	0
I-2	3	정맥 내	3.00 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액			1.99	9.6	82	6	554	610	

[0369]

			중									
I-2	30	경구	6.00 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 용액 중	182	0.2	3.9			24	730	743	12
I-259a	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중			1.2	4.7	59	6	825	842	
I-259a	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한 불투명한현탁액 중	82	0.5	1.2			6	237	249	3
I-118	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중			0.6	4.9	136	4	364	368	
I-118	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한불투명한현탁액 중	41	1	1.9			6	107	121	3
I-126	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중			8.8	17	30	24	1463	1651	
I-126	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한 불투명한현탁액 중	1870	1	6.1			24	13748	14741	100
I-129	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중			14	22	31	24	1339	1615	
I-129	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한 불투명한현탁액 중	1043	2	6.4			24	7034	7532	53
I-130	3	정맥	1.5 mg/mL,			2.6	7.5	39	12	1223	1272	

[0370]

		내	DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중									
I-130	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한 불투명한현탁액 중	936	2	3.5			24	6624	6689	53
I-59	3	정맥 내	1.5 mg/mL, DMSO:PEG400:물=5:75:20, 투명한용액 중			6.6	11.2	53	24	925	949	
I-59	30	경구	3.0 mg/mL, 0.5% 메틸셀룰로스, 균질한불투명한현탁액 중	719	0.5	4.3			24	2110	2130	22

[0371]

[0372] **실시예 1D**

[0373] ***시험관 내* 마우스 간 S9 대사 안정성 분석**

[0374] CD-1 마우스 간 S9는 Corning 또는 XenoTech LLC 또는 BioreclamationIVT, LLC 또는 WuXi로부터 구입하여 제조하였다. 세포를 사용하기 전에 냉동고에서 -80℃에 보관하였다. β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NADP), 글루코스 6-포스페이트(G6P), 효모로부터의 글루코스 6-포스페이트 데하이드로게나제(G6PDH), 우리딘 5'-디포스포글루쿠론산 삼나트륨염(UDPGA) 및 아데노신 3'-포스페이트 5'-포스포설페이트 리튬염 수화물(PAPS)은 Sigma로부터 상업적으로 입수 가능했다.

[0375] 화합물을 DMSO에 희석시켜 10mM 스톡 용액을 제조하였다. 5μL의 상기 스톡 용액(10mM, DMSO)을 45μL의 DMSO 및 450μL의 50% 메탄올/물로 희석하여 중간 스톡 용액(100μM, 45% MeOH, 10% DMSO)을 제조하였다. 50μL의 중간 스톡 용액을 450μL의 100mM 포스페이트 완충제로 희석하여 최종 스톡 용액(10μM, 4.5% MeOH, 1% DMSO)을 제조하였다. 10μL의 최종 스톡 용액을 90μL 간 S9 시스템에 가하였다(최종 농도 1μM, 0.45% MeOH, 0.1% DMSO).

[0376] 시험 화합물을 1mg/mL S9 단백질에서 NADPH 재생 시스템, UDPGA 및 PAPS의 존재하에 1μM의 간 S9(다수의 공여자로부터 풀링됨)와 함께 37℃에서 항온배양하였다. 시간 샘플(0분 및 60분)을 제거하고 내부 표준(IS)을 함유하는 냉 아세토니트릴과 즉시 혼합하였다. LC/MS/MS에 의해 샘플을 분석하고, 분석물/IS의 피크 면적비(표준 곡선 없음)에 기반하여 시험 화합물의 소멸을 평가하였다. 모든 샘플을 주입하고 LC-MS/MS를 사용하여 분석하였다. 분석물/내부 표준 피크 면적비는 다음 등식을 사용하여 잔류 백분율(잔류%)로 변환되었다: 60분에 잔류하는% = (60분에서의 분석물 대 IS의 피크 면적비/t = 0에서 분석물 대 IS의 피크 면적비) x 100%. 결과는 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

실시예 1D 에 따른 마우스 안정성 데이터

화합물	마우스 S9 안정성: 60분 후 잔류%	화합물	마우스 S9 안정성: 60분 후 잔류%
I-6	0	I-40	87
I-2	13	I-39	30
I-4	0	I-36	29
I-21	26	I-30	11
I-16	2	I-235	2
I-109	10	I-224	0
I-107	0	I-222b	0
I-106	1	I-222a	1
I-105	8	I-219	5
I-103	7	I-214	0
I-101	1	I-209	0
I-98b	0	I-208	0
I-96	36	I-204b	0
I-92	0	I-203	0
I-90	11	I-202	0
I-81	2	I-201	34
I-78	1	I-200	0
I-75a	65	I-198a	30
I-73	11	I-196	0
I-72	3	I-177	2
I-70	0	I-166	4
I-68	4	I-165	3
I-67	5	I-164	0
I-67	1	I-162	54
I-65	0	I-156	28
I-59	11	I-154	13
I-47	50	I-152b	3
I-45	19	I-152a	2

[0377]

[0378] **실시예 1E**

[0379] **생체내 마우스 간 및 비장 Cyp1a1 조절 분석**

[0380] 암컷으로 6주 내지 8주령의 체중이 약 18 내지 20g인 C57BL/6 마우스를 Shanghai Lingchang Biological Technology Co., Ltd 또는 다른 인증된 공급 업체로부터 구입하여 연구에 사용하였다. 축산, 수유 및 건강 상태는 동물 복지 지침에 따른다. VAG539(30mg/kg, 경구 투여)를 AHR 작용제로서 사용하고, 시험 화합물을 적합한 비히클, 일반적으로 0.5% 메틸셀룰로스 중에서 제형화하였다.

[0381] C57BL/6 마우스(그룹당 n = 3)를 AHR 작용제 단독으로 치료하거나 AHR 작용제 및 시험 화합물로 치료하였다. 치료한 지 4시간 또는 10시간 후 동물을 희생시키고, 간 및 비장을 수집 한 후 qPCR에 의해 분석하였다. cyp1a1의 정규화된 폴드(fold) 유도는 mCYP1A1 및 mGAPDH 카운트(ct)를 정규화된 폴드 = $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 에 따라 비교함

으로써 결정되었다. 억제%는 다음과 같이 계산되었다:

[0382] $$\left\{1-\frac{\text{AHR 작용제 및 화합물 처리군에 대한 평균 정규화 폴드}}{\text{AHR 작용제 처료군에 대한 평균 정규화 폴드}}\right\} \times 100 = \text{억제 \%}$$

[0383] 결과는 하기 표 6에 요약되어 있다.

표 6

실시예 1E 에따른 Cyp1a1 억제데이터

화합물	용량	Cyp1a1 억제		
		간		비장
		4 시간	10 시간	4 시간
I-2	30 mg/kg	50%		
I-103	30 mg/kg	94%	0%	
I-75a	30 mg/kg	55%		
I-57	30 mg/kg	77%		66%
I-46	30 mg/kg	96%		94%
I-39	30 mg/kg	90%		69%
I-70	30 mg/kg	98%		
	10 mg/kg	99%	81%	
	10 mg/kg	98%	98%	88%
	5 mg/kg	93%	96%	79%
	2 mg/kg	83%	63%	65%
	1 mg/kg	52%	34%	38%
I-40	25 mg/kg	98%	97%	96%
	10 mg/kg	93%	75%	74%
	5 mg/kg	77%	48%	34%
I-201	25 mg/kg	86%	97%	72%
	10 mg/kg	72%	59%	46%
	5 mg/kg	58%	44%	40%

[0384]

[0385] **실시예 1F**

[0386] ***I-70을 사용한 T-세포 연구***

[0387] 피콜(ficoll) 밀도 구배 원심 분리를 통해 인간 공여자의 혈액으로부터 PBMC를 단리한 후, 인간 T 세포를 CD3 음성 선별에 의해 단리하였다. 24시간 동안 I-70의 존재 또는 부재하에 25μL의 CD3/CD28 사량체(Stemcell)로 백만개의 T 세포를 활성화시킨 후, 이후의 사이토카인 분석을 위해 배지를 제거하고 -80℃에서 저장하였다. RNA 이지 미니 키트(Qiagen)에 대한 제조사의 지시에 따라 RNA를 단리하기 전에 세포를 PBS로 2회 세척하였다.

[0388] VILO-IV RT 마스터믹스(Thermofisher)를 사용하여 RNA를 cDNA로 전환하고, IL-22(Hs01574154_m1), Cyp1a1(Hs01054797_g1) 및 GAPDH(Hs00266705_g1)의 농도를 측정하기 위해 q-RT-PCR을 수행하였다. ddCT 방법을 사용하여 데이터를 분석하여, 각 샘플을 우선 GAPDH 세포유지(housekeeping) 유전자로 정규화한 후, 대조군 처리로 정규화하였다. IL22 및 cyp1a1 RNA 발현 농도는 도 1에 도시된 바와 같이 I-70을 사용한 처리에 의해 억제된다.

[0389] 사이토카인 농도는 제조업체의 지침에 따라 중간규모 발견(MSD) 플랫폼 (K15067L-2) 및 MSD 분석 소프트웨어를 사용하여 측정되었다. 도 2에 도시된 바와 같이, I-70으로 처리함으로써 IL-22 단백질 농도가 감소되고 친-염증성 IL-2 단백질 농도가 증가한다.

[0390] CD3/CD28 활성화 T 세포는 유전자 발현 및 사이토카인 생성에 의해 측정되는 바와 같이 AHR 활성화된다. AHR 억제제로 처리하면 cyp1a1 및 IL22 유전자 발현 및 사이토카인 IL-22 생성이 억제된다. AHR 억제는 또한 친-염증성 사이토카인 IL-2의 생성을 증가시킨다.

[0391] **실시예 1G**

[0392] **Balb/c 마우스의 마우스 결직장암 모델 CT26에서 I-70 및 관문 억제제 항-PD-1의 효능 연구**

[0393] CT26은 ATCC에서 수득한 쥐과 결장 암종 세포주이다. CT26 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI에서 항온배양하였다. 100μL PBS 중의 $5X10^5$ CT26 세포를 6 내지 8주령 암컷 Balb/c 마우스에 피하 이식하였다. 효능 연구를 위한 투약은 이식 후 4일에 시작된다: AHR 길항제를 3주 동안 매일(QD) 또는 10mg/kg으로 경구 투여하였다. 항 -PD-1(BioXcell RMP1-14)은 일주일에 두 번, 총 5회 용량에 대하여 10mg/kg으로 복강 내(IP) 투여하였다. 매 2 또는 3일마다 캘리퍼 측정에 의해 종양을 모니터링하고, 주당 3회 체중을 측정하였다.

[0394] 도 3에 도시된 바와 같이, AHR 길항제 I-70 단독 또는 항-PD-1과의 병용에 의해 종양 성장이 억제된다. 비히클과 비교하여 단일 제제로서 I-70을 사용하면 종양 성장 억제가 통계적으로 유의미하고, p 값 = 0.0166이다. 또한, 병용 그룹에서의 종양 성장 억제는 항-PD-1 단독과 비교하여 유의미하였고, p 값 = 0.0420이었다. p 값은 스튜던트 T-시험 분석에 의해 결정된다.

[0395] **실시예 1H**

[0396] **C57BL/6 마우스에서 마우스 흑색종 모델 B16-IDO에서 I-70 및 관문 억제제 항-PD-1의 효능 연구**

[0397] B16-IDO은 IDO1을 과발현하도록 조작된 쥐과 흑색종 암종 세포주이다(Holmgaard, 2015 Cell Reports). B16-IDO 세포를 10% FBS가 보충된 DMEM에서 항온배양하였다. 50μL PBS 중의 $2X10^5$ B16-IDO 세포를 6 내지 8주령 암컷 C57BL/6 마우스에 피부내 이식하였다. 효능 연구를 위한 투약은 이식 후 7일에 시작된다: AHR 길항제 I-70을 2주 동안 매일(QD) 또는 10mg/kg으로 경구 투여하였다. 항-PD-1(BioXcell RMP1-14)은 3일마다, 총 5회 용량에 대하여 250 μg/마우스로 복강 내(IP) 투여하였다. 매 2 또는 3일마다 캘리퍼 측정에 의해 종양을 모니터링하고, 주당 3회 체중을 측정하였다.

[0398] 도 4에 도시된 바와 같이, AHR 길항제 I-70 단독 또는 항-PD-1과의 병용에 의해 종양 성장이 억제된다. 비히클과 비교하여 단일 제제로서 I-70을 사용하면 종양 성장 억제가 통계적으로 유의미하고, p 값 < 0.001이다. 또한, 병용 그룹에서의 종양 성장 억제는 항-PD-1 단독과 비교하여 유의미하였고, p 값 < 0.03이었다. p 값은 스튜던트 T-시험 분석에 의해 결정된다.

[0399] **실시예 2**

[0400] **AHR-의존성 유전자 발현**

[0401] 쥐과 Hepa1-6 또는 Hepa-1c1c7 또는 다른 쥐과 세포주를 플레이트(6웰, 12웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하거나; 인간 HepG2 또는 다른 인간 세포주를 플레이트(6-웰, 12-웰 또는 다른 플레이트)에서 배지 중에 플레이팅하고, CO_2 항온배양기에서 37℃에서 밤새 항온배양하였다.

[0402] 다음날, TCDD, 키누레닌, ITE(2-(1H-인돌-3-일카보닐)-4-티아졸카복실산 메틸 에스테르), VAF347, BNF(베타-나프토플라본), ICZ(6-포르밀인돌로(3,2-b)카바졸) 또는 다른 AHR 리간드와 같은 AHR 활성화 리간드는 AHR 길항제와 함께 또는 없이 첨가되었다. 세포를 4, 15 또는 24시간 또는 또 다른 시점 동안 항온배양한 다음, 세포를 RNA 수집을 위해 용해시켰다. RNA는 Qiagen과 같은 RNA 단리 키트 또는 다른 RNA 단리 방법을 통해 수집될 수 있다. 유전자 발현은 정규화를 위해 Gapdh, β-액틴 또는 다른 구성적으로 발현된 유전자와 같은 세포유지 유전자를 포함하는 특정 유전자에 대한 프로브를 사용하여 정량적 RT-PCR에 의해 측정된다. 검사할 AHR-의존성 유전자는 cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA, cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

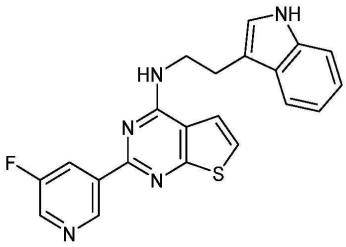
[0403] **실시예 3**

[0404] AHR-의존성 유전자 발현은 종양 또는 간과 같은 조직 샘플에서 측정된다. RNA는 Qiagen과 같은 RNA 단리 키트 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 RNA 단리 방법과 같은 방법을 통해 조직으로부터 추출된다. RNA 추출은, 종양 세포, 종양 관련-T 세포, 종양 관련-골수 세포 또는 다른 세포와 같은 세포의 특정 집단에 대해, 전체 세포 또는 분류 후 세포로부터 수행될 수 있다. 유전자 발현은 정규화를 위해 Gapdh, β-액틴 또는 다른 구성적으로 발현된 유전자와 같은 세포유지 유전자를 포함하는 특정 유전자에 대한 프로브를 사용하여 정량적 RT-PCR에 의해 측정된다. 검사할 AHR-의존성 유전자는 cyp1a1, cyp1b1, AHRR, IDO1, IDO2, cox2, IL6, VEGFA,

cyclinD1, cdc2, MMP-9, c-myc를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0405] **실시예 4**

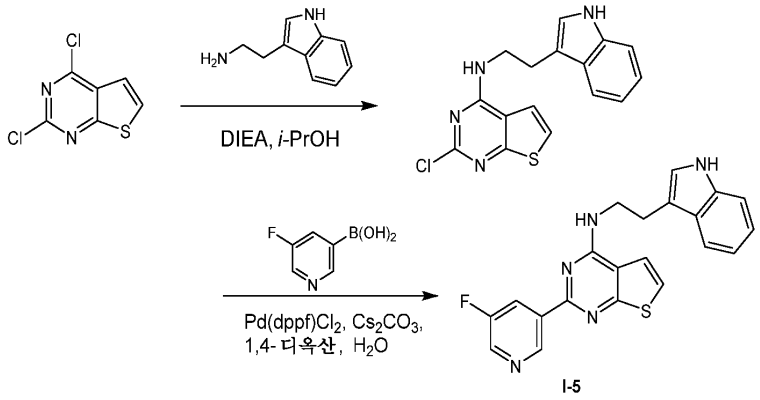
[0406] **I-5의 합성**



I-5

[0407]

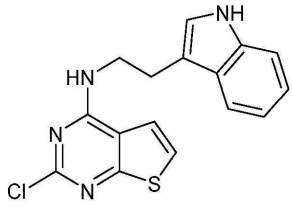
[0408] **합성 반응식:**



I-5

[0409]

[0410] 단계 1: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-클로로티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민**

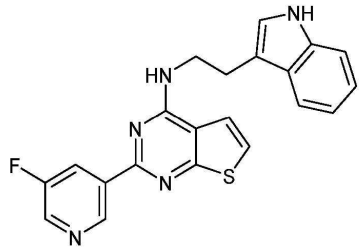


[0411]

[0412] *i*-PrOH(15mL) 중의 2,4-디클로로티에노[2,3-d]피리미딘(200mg, 975.31μmol, 1당량)의 용액에 DIPEA(630.24mg, 4.88mmol, 849.38μL, 5.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(203.14mg, 1.27mmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고 DCM(15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, E50 mL/min에서 20 내지 30% EtOAc/PE 구배의 용출제)에 의해 정제하여 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민(260mg, 774.90μmol, 79.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0413] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 329.0, 331.0 $[M+H]^+$.

[0414] 단계 2: *N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민(I-5)



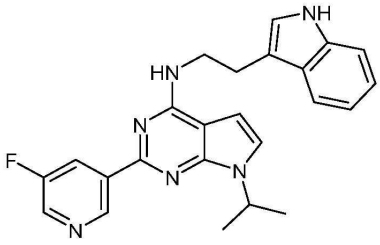
[0415]

[0416] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중의 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민(100mg, 298.04μmol, 1당량)의 용액에 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(75.59mg, 536.47μmol, 1.8당량), Cs_2CO_3(291.32mg, 894.11μmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(32.71mg, 44.71μmol, 0.15당량)을 가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 H_2O(15mL)로 희석하고 EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 75%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]티에노[2,3-d]피리미딘-4-아민(54.40mg, 109.05μmol, 36.59% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0417] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 390.0 $[M+H]^+$.

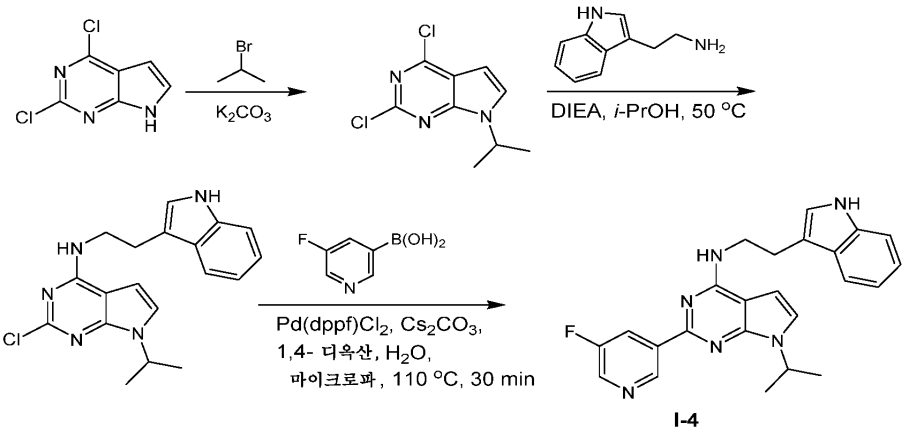
[0418] **실시예 5**

[0419] **I-4의 합성**



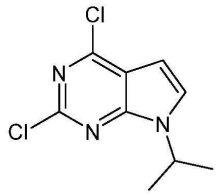
[0420] **I-4**

[0421] **합성 반응식:**



[0422] **I-4**

[0423] 단계 1: **2,4-디클로로-7-이소프로필-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘**



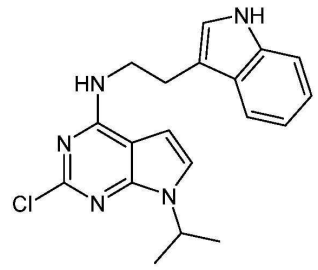
[0424]

[0425] DMSO(20mL) 중의 2,4-디클로로-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘(1g, 5.32mmol, 1당량), 2-브로모프로판(3.27g, 26.59mmol, 2.50mL, 5.0당량) 및 K_2CO_3(3.68g, 26.59mmol, 5당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 10 내지 20℃에서 48시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EA = 3/1, R_f = 0.50)는 출발 물질이 소비되었고 보다 큰 극성을 갖는 하나의 주요한 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 생성물 2,4-디클로로-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(650mg, 2.71mmol, 50.99% 수율, 96% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.0, 232.0 $[M+H]^+$.

[0426]

[0427] 단계 2: **2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민**



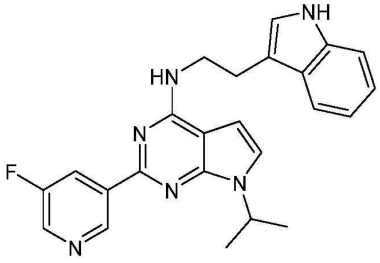
[0428]

[0429] *i*-PrOH(5mL) 중의 2,4-디클로로-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘(100mg, 417.22μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(100mg, 620μmol, 1.2당량) 및 DIEA(161.77mg, 1.25mmol, 218.02μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 상기 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 15%가 남아 있음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.28) 상에서 정제하여 생성물 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(120mg, 315.39μmol, 75.59% 수율, 93% 순도)을 담적색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 353.8, 354.9 $[M+H]^+$.

[0430]

[0431] 단계 3: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(I-4)**

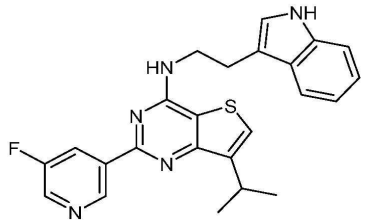
[0432] 

[0433] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 2-클로로-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(80mg, 210.26μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(44.44mg, 315.39μmol, 1.5당량), $Pd(dppf)Cl_2$(15.38mg, 21.03μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(205.52mg, 630.78μmol, 3당량)을 마이크로파 튜브에 넣었다. 반응 혼합물을 N_2로 3분 동안 버블링한 다음, 밀봉시키고 110℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LC-MS는 원하는 화합물의 90%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(용출제로서 MeCN/H_2O, 산성 조건, 기구: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μM / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 10분간 B 47%로부터 77% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(51.57mg, 120.95μmol, 57.52% 수율, 97.21% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0434] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 414.9 $[M+H]^+$.

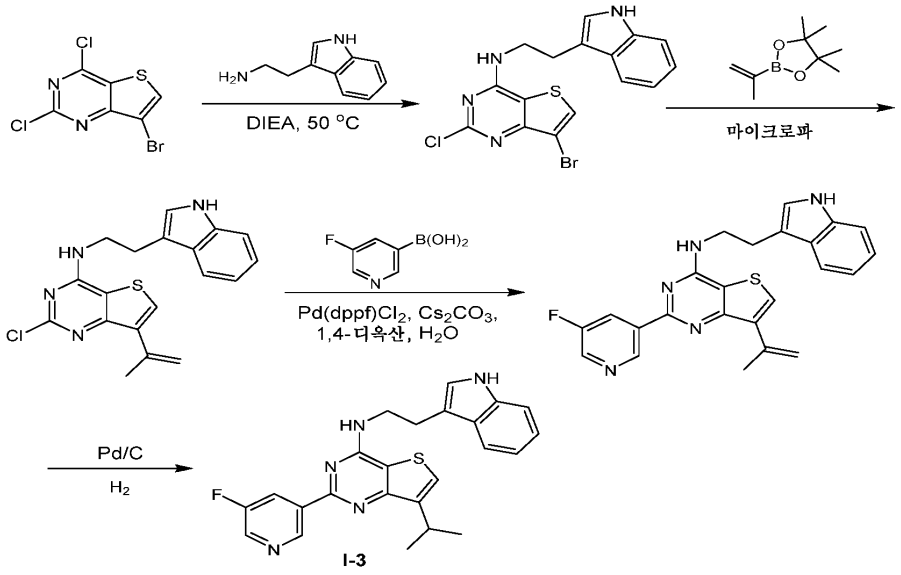
[0435] **실시예 6**

[0436] **I-3의 합성**

[0437] 

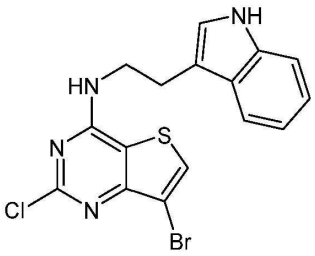
I-3

[0438] **합성 반응식:**



[0439]

[0440] 단계 1: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-7-브로모-2-클로로티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민**



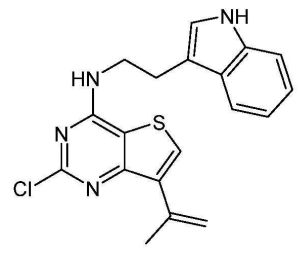
[0441]

[0442] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-브로모-2,4-디클로로-티에노[3,2-d]피리미딘(100mg, 352.16 μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(84.63mg, 528.24 μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(136.54mg, 1.06mmol, 184.02 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않고 원하는 화합물의 93%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지100/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.42) 상에서 정제하여 7-브로모-2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(140mg, 339.94 μmol, 96.53% 수율, 99% 순도)을 회색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.01 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 406.9, 408.9 $[M+H]^+$.

[0443]

[0444] 단계 2: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-클로로-7-(프로프-1-엔-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민**



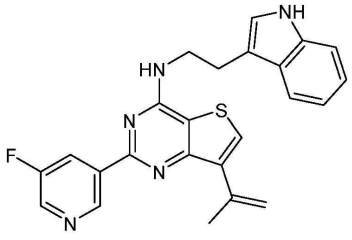
[0445]

[0446] 1,4-디옥산(5mL) 및 H_2O(1mL) 중의 7-브로모-2-클로로-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(120mg, 291.38 μmol, 1당량), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(39.17mg, 233.10 μmol,

0.8당량), $Pd(dppf)Cl_2$(42.64mg, 58.28μmol, 0.2당량) 및 Cs_2CO_3(284.81mg, 874.14μmol, 3.0당량)을 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 튜브를 N_2로 3분 동안 퍼징한 다음, 밀봉하고 80℃에서 10분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 소비되고 원하는 화합물의 68%가 검측되었음을 보여주었다. 합한 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 생성물 *N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-클로로-7-(프로프-1-엔-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(95mg, 73.85% 수율, 98% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0447] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.00 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 369.0, 371.0 $[M+H]^+$.

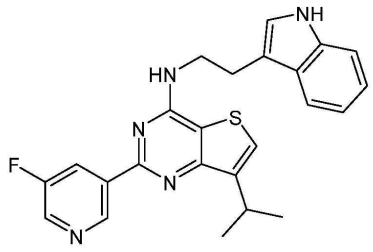
[0448] 단계 3: **N-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-(프로프-1-엔-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민**

[0449] 

[0450] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 2-클로로-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(95mg, 252.38μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(53.34mg, 378.58μmol, 1.5당량), $Pd(dppf)Cl_2$(18.47mg, 25.24μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(246.69mg, 757.15μmol, 3당량)을 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 N_2로 3분 동안 퍼징한 다음, 110℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 퍼징하였다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 소비되고 원하는 화합물의 85%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.44) 상에서 정제하여 생성물 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(85mg, 188.00μmol, 74.49% 수율, 95% 순도)을 오일로서 수득하였다.

[0451] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 430.0 $[M+H]^+$.

[0452] 단계 4: **N-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-이소프로필티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(I-3)**



[0453]

[0454] MeOH(20mL) 및 THF(2mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(50mg, 110.59μmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(10%, 50mg)을 N_2 하에 가하였다. 상기 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15psi) 하에 10 내지 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않고 원하는 화합물의 95%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(용출제로서 MeCN/H_2O, 산성 조건, 기구: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μM / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 10분간 62%로부터 92% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민(40.32mg, 74.05μmol, 66.96% 수율, 99.34% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

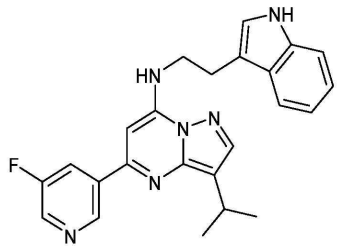
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

10.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 432.0 $[M+H]^+$.

[0455]

[0456] **실시예 7**

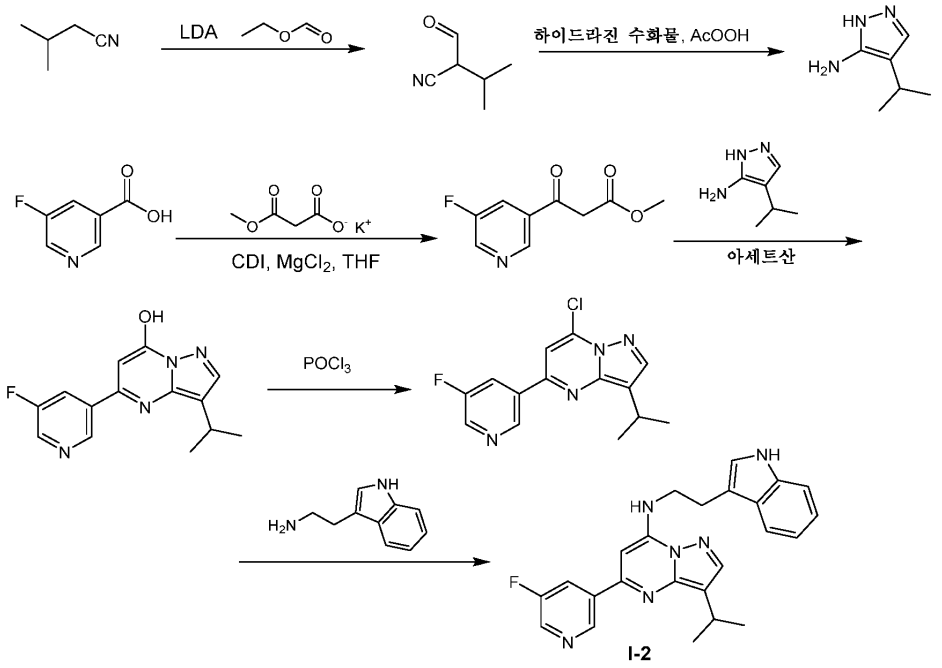
[0457] **I-2의 합성**



I-2

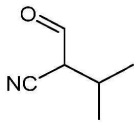
[0458]

[0459] **합성 반응식:**



[0460]

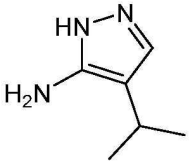
[0461] 단계 1: **2-포르밀-3-메틸부탄니트릴**

[0462] 

[0463] THF(20mL) 중의 디이소프로필아민(2.43g, 24.06mmol, 3.40mL, 1당량)의 혼합물에 *n*-BuLi(2.5M, 10.10mL, 1.05당량)를 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 0℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(15mL, 무수) 중에 용해된 3-메틸부탄니트릴(2g, 24.06mmol, 2.53mL, 1당량)을 적가하고 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. THF(15mL, 무수) 중의 에틸 포르메이트(1.87g, 25.26mmol, 2.03mL, 1.05당량)의 용액을 적가하고 -78℃에서 40분 동안 교반한 다음, 혼합물을 5 내지 14℃로 16시간 동안 가온시켰다. TLC(PE/EA=3/1, R_f = 0.34)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 반응 혼합물은 1*N* HCl 용액(50mL)을 -78℃에서 첨가함으로써 켄칭시키고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/4, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34)에 의해 정제하여 2-포르밀-3-메틸-부탄니트릴(2g, 16.20mmol, 67.32% 수율, 90% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0464] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.57 (s, 1H), 3.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0465] 단계 2: **4-이소프로필-1H-피라졸-5-아민**

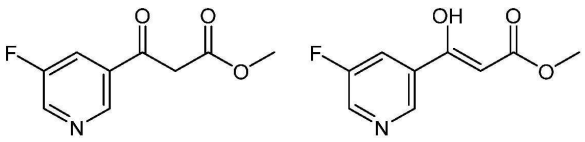
[0466] 

[0467] EtOH(20mL) 중의 2-포르밀-3-메틸-부탄니트릴(500mg, 4.05mmol, 1당량), 하이드라진 수화물(168.67mg, 5.26mmol, 190.37μL, 1.3당량) 및 AcOH(425.50mg, 7.09mmol, 405.24μL, 1.75당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80 내지 90℃(환류)에서 16 시간 동안 N2 대기하에 교반한 다음, 감압 하에 농축

시켰다. 잔기를 포화 $NaHCO_3$ 용액(20mL)으로 희석하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 4-이소프로필-1H-피라졸-5-아민(420mg, 3.02mmol, 74.58% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0468] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (s, 1H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

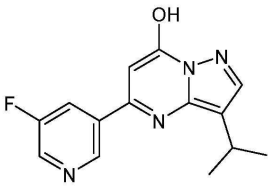
[0469] 단계 3: **메틸 3-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-옥소프로파노에이트**

[0470] 

[0471] THF(20mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카복실산(500mg, 3.54mmol, 1당량)의 용액에 CDI(689.51mg, 4.25mmol, 1.2당량)를 가하였다. 혼합물을 5 내지 14℃에서 2시간 동안 교반하였다. (3-메톡시-3-옥소-프로파노일)옥시칼륨(553.43mg, 3.54mmol, 1당량) 및 $MgCl_2$ (337.39mg, 3.54mmol, 1당량)를 가하고, 상기 반응을 5 내지 14℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA= 1/1, R_f = 0.58)는 출발 물질이 소비되고 극성이 더 큰 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 3 *N* HCl 용액(20mL)으로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/4, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58) 상에서 정제하여 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(175mg, 843.21 μmol, 23.80% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하고 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(175mg, 843.21 μmol, 23.80% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0472] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.48 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 198.1 $[M+H]^+$.

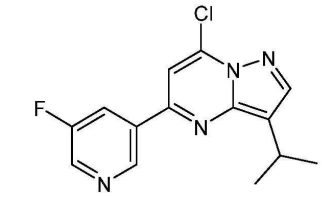
[0473] 단계 4: **5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[0474] 

[0475] AcOH(5mL) 중의 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(200mg, 963.67 μmol, 1당량)의 용액에 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(134.03mg, 963.67 μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(300mg, 639.05 μmol, 66.31% 수율, 58% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0476] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 (m, 1H), 8.63-8.67 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 3.26-3.25 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.09 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 567.0 $[2M+Na]^+$.

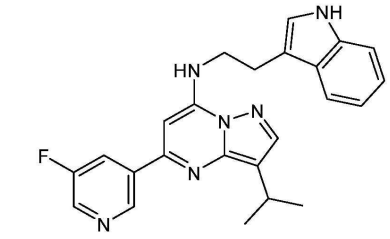
[0477] 단계 5: **7-클로로-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘**

[0478] 

[0479] $POCl_3$(4.95g, 32.28mmol, 3mL, 50.52당량) 중의 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(300mg, 639.05μmol, 1당량)의 용액에 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않고 원하는 화합물의 67%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, DCM(20mL x 2)으로 희석하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/5, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.64) 에 의해 정제하여 생성물 7-클로로-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘(140mg, 385.25μmol, 60.28% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0480] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 291.0, 293.0[M+H]$^+$.

[0481] 단계 6: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)-3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-2)**

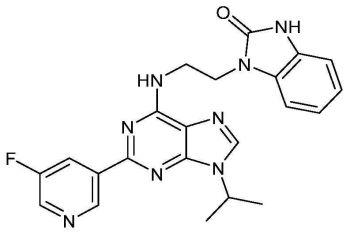
[0482] 

[0483] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(80mg, 220.14μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(52.90mg, 330.21μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(85.36mg, 660.42μmol, 115.03μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 전혀 남아 있지 않고 원하는 화합물의 92%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔기를 분취용 HPLC(용출제로서 MeCN/H_2O, 산성 조건, 기구: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μM / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 10분간 B 47%로부터 57% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-N-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(88.45mg, 168.66μmol, 76.61% 수율, 99.89% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0484] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.2 [M+H]$^+$.

[0485] **실시예 8**

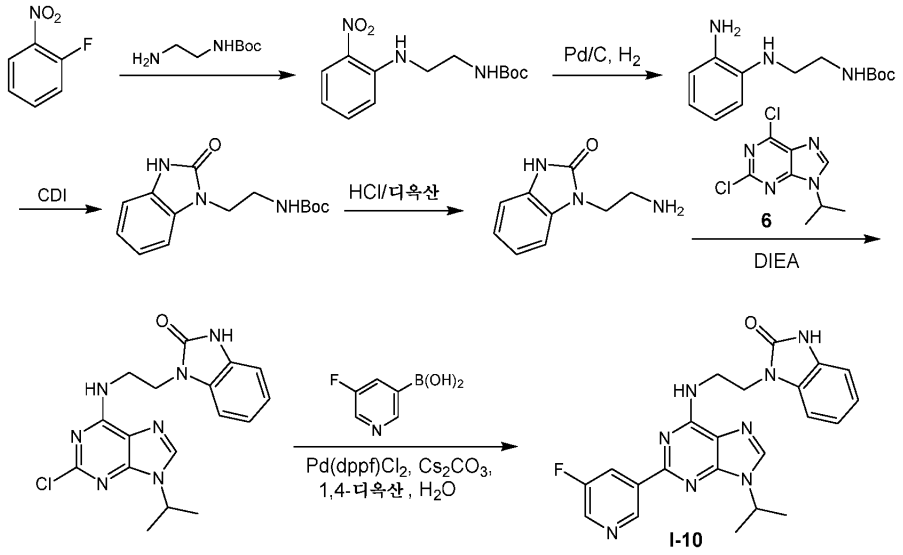
[0486] I-10의 합성



I-10

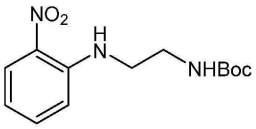
[0487]

[0488] 합성 반응식:



[0489]

[0490] 단계 1: 3급-부틸 *N*-[2-(2-니트로아닐리노)에틸]카바메이트

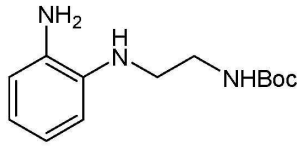


[0491]

[0492] DMF(50mL) 중의 1-플루오로-2-니트로-벤젠(10g, 70.87mmol, 7.46mL, 1당량) 및 3급-부틸 *N*-(2-아미노에틸)카바메이트(11.35g, 70.87mmol, 11.13mL, 1당량)의 용액에 K_2CO_3(15.67g, 113.39mmol, 1.6당량)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.69)는 대부분의 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 H_2O (100mL)로 희석하고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/4, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.69)에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-[2-(2-니트로아닐리노)에틸]카바메이트(19g, 67.54mmol, 95.3% 수율, 100% 순도)를 주황색 고체로서 수득하였다.

[0493] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 304.0 $[M+Na]^+$.

[0494] 단계 2: **3급-부틸 *N*-[2-(2-아미노아닐리노)에틸]카바메이트**



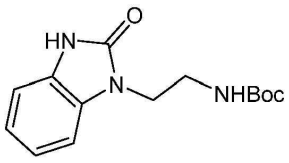
[0495]

[0496] MeOH(50mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(2-니트로아닐리노)에틸]카바메이트(5g, 17.77mmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(10%, 500mg)를 N_2 대기 하에 가하였다. 상기 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(15psi)하에 2 내지 9℃에서 18시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 3급-부틸 *N*-[2-(2-아미노아닐리노)에틸]카바메이트(4.4g, 17.51mmol, 98.50% 수율, 미정제)를 암적색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

[0497] ppm 6.70-6.67 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.18-3.17 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 252.2 $[M+H]^+$.

[0498] 단계 3: **3급-부틸 *N*-[2-(2-옥소-3H-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카바메이트**



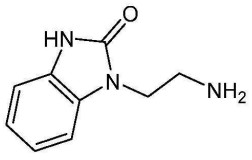
[0499]

[0500] THF(20mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(2-아미노아닐리노)에틸]카바메이트(2g, 7.96mmol, 1당량)의 용액에 CDI(1.55g, 9.55mmol, 1.2당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 시트르산 용액(수성, 20mL x 2)으로 세척하며 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/4, TLC: PE/EtOAc = 1/1, Rf = 0.31)에 의해 정제하였다. 수득된 담황색 오일을 1*N* HCl 용액(5mL)으로 희석하고 여과하며 상기 고체를 수집하였다. 상기 고체를 이소프로필 에테르(20mL)로 분쇄하고 여과하여 생성물 3급-부틸 *N*-[2-(2-옥소-3*H*-벤즈이미다졸-1-일)에틸] 카바메이트(1.63g, 5.73mmol, 72.0% 수율, 97.52% 순도)을 백색 고체로서 수집하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

[0501] ppm 7.13-7.01 (m, 4H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 1.29, 1.17 (s, 9H); ES-LCMS m/z 300.1 $[M+H]^+$.

[0502] 단계 4: **3-(2-아미노에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온**



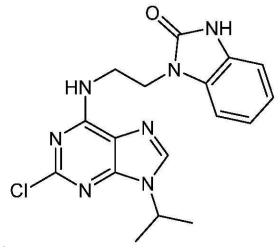
[0503]

[0504] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(2-옥소-3*H*-벤즈이미다졸-1-일)에틸]카바메이트(646.02mg, 2.27mmol, 1당량)의 용액에 HCl/1,4-디옥산(4M, 5.00mL, 8.80당량)을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 4 내지 12℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 3-(2-아미노에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(400mg, 1.87mmol, 82.4% 수율, HCl 염)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18-7.17 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 178.1 $[M+H]^+$.

[0505]

[0506] 단계 5: **3-[2-[(2-클로로-9-이소프로필-퓨린-6-일)아미노]에틸]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온**



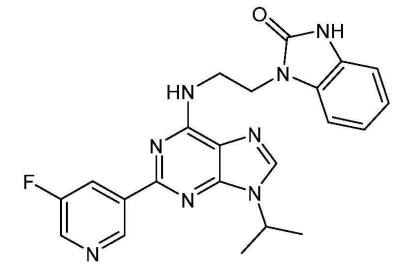
[0507]

[0508] 이소프로판올(10mL) 중의 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(200mg, 827.24 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(427.65mg, 3.31mmol, 576.35 μL, 4.0당량) 및 3-(2-아미노에틸)-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(265.13mg, 1.24mmol, 1.5당량, HCl)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 대부분의 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 이소프로판올을 제거하였다. 잔기를 H_2O(20mL)로 희석시키고 DCM/이소프로판올(20mL x 3, v/v = 3/1)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.15) 상에서 정제하여 3-[2-[(2-클로로-9-이소프로필-퓨린-6-일)아미노]에틸]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(280mg, 730.45 μmol, 88.3% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 4.78-4.75(m, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97(t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 372.1, 374.0 $[M+H]^+$.

[0509]

[0510] 단계 6: **3-[2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-일]아미노]에틸]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(I-10)**



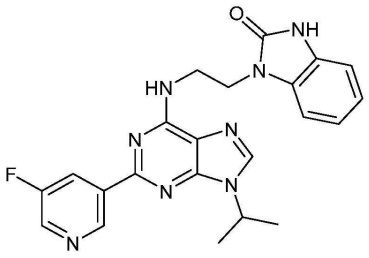
[0511]

[0512] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 3-[2-[(2-클로로-9-이소프로필-퓨린-6-일)아미노]에틸]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(100mg, 260.88 μmol, 1당량) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(73.52mg, 521.75 μmol, 2당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(9.54mg, 13.04 μmol, 0.05당량) 및 Cs_2CO_3(255.00mg, 782.63 μmol, 3당량)을 가하였다. 혼합물을 N_2로 3분 동안 퍼징하고 120℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에서 교반하였다. LC-MS는 대부분의 출발 물질이 소비되고 원하는 화합물이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc/MeOH/THF(10mL/10mL/10mL)로 희석시키고 5분 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(용출제로서 MeCN/H_2O, 산성 조건, 기구: DC/Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5 μM / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN /구배: 12분간 B 20%로부터 50% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-[2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-일]아미노]에틸]-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(11.08mg, 21.29 μmol, 8.16% 수율, 97.1% 순도, 2HCl 염, 10.85 mg을 전달하였다)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0513] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51-9.27 (m, 2H), 9.15-8.90 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19-4.97 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 4H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 433.1 $[M+H]^+$.

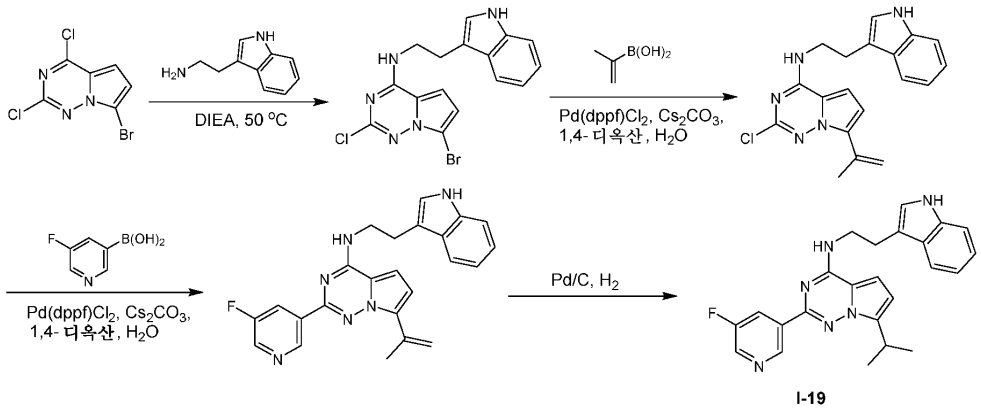
[0514] **실시예 9**

[0515] **I-19의 합성**



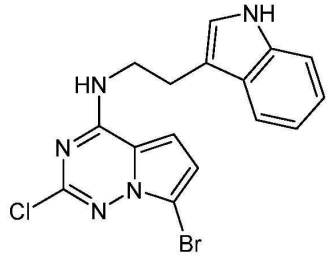
[0516] **I-19**

[0517] **합성 반응식:**



[0518]

[0519] 단계 1: *N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-7-브로모-2-클로로피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



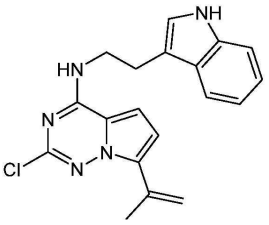
[0520]

[0521] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-브로모-2,4-디클로로-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진(100mg, 374.66μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(242.10mg, 1.87mmol, 326.29μL, 5.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(78.03mg, 487.06μmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(15mL)로 희석하고 DCM(15mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 55 mL/min에서의 20 내지 25% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 7-브로모-2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(140mg, 354.78μmol, 94.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.99 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 389.9, 392.0 $[M+H]^+$.

[0522]

[0523] 단계 2: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-클로로-7-(프로프-1-엔-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민**



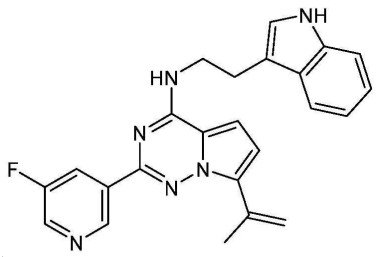
[0524]

[0525] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 7-브로모-2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(90mg, 228.07 μmol, 1당량)의 용액에 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(38.33mg, 228.07 μmol, 1.0당량), $Pd(dppf)Cl_2$(33.38mg, 45.61 μmol, 0.2당량) 및 Cs_2CO_3(222.93mg, 684.22 μmol, 3.0당량)을 가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에 80℃에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물의 67%가 발견되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 H_2O(15mL)로 희석한 다음, EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 50 mL/min에서 10 내지 13% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(65mg, 144.10 μmol, 63.2% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); ES-LCMS m/z 352.0, 354.0 $[M+H]^+$.

[0526]

[0527] 단계 3: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-(프로프-1-엔-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민**



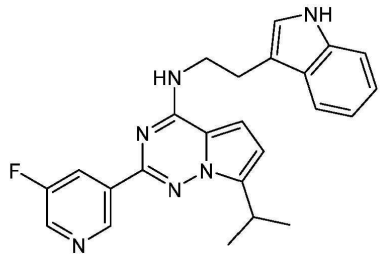
[0528]

[0529] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중의 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(65mg, 144.10 μmol, 1당량)의 용액에 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(30.46mg, 216.15 μmol, 1.5당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.82mg, 21.62 μmol, 0.15당량) 및 Cs_2CO_3 (140.85mg, 432.31 μmol, 3.0당량)을 가하였다. 혼합물을 110℃에서 마이크로파 하에 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 생성물의 약 72%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 H_2O(15mL)로 희석한 다음, EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1.5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(40mg, 76.61 μmol, 53.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하

였다.

[0530] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.34-6.23 (m, 2H), 5.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.95 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); ES-LCMS m/z 413.1 $[M+H]^+$.

[0531] 단계 4: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-이소프로필피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(I-19)**

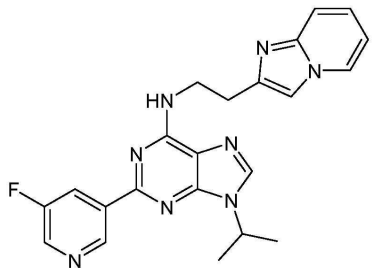
[0532] 

[0533] MeOH(8mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로페닐-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(30mg, 57.46μmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(10%, 40mg)을 가하였다. 상기 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 수회 퍼징한 다음, 혼합물을 H_2(15psi)에서 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 95%, 12min)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-7-이소프로필-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(6.75mg, 12.89μmol, 17.72% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0534] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 415.1 $[M+H]^+$.

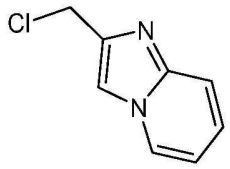
[0535] **실시예 10**

[0536] **I-22의 합성**

[0537] 

[0538] **I-22**

[0539] 단계 1: **2-(클로로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘**



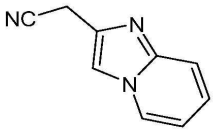
[0540]

[0541] DME(10mL) 중의 피리딘-2-아민(5g, 53.13mmol, 1당량)의 용액에 1,3-디클로로프로판-2-온(13.49g, 106.25mmol, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOH(50mL) 중에 용해시킨 다음, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔기를 포화 탄산나트륨 용액(100mL)으로 가수분해하였다. 반응 혼합물을 DCM(60mL x 3)으로 추출하고 합하여 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하여 감압 하에 농축시켜 2-(클로로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘(8.85g, 미정제)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H); ES-LCMS m/z 167.2, 169.5 $[M+H]^+$.

[0542]

[0543] 단계 2: **2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일아세토니트릴**



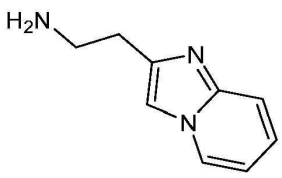
[0544]

[0545] DMSO(50mL) 중의 2-(클로로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘(3g, 18.01mmol, 1당량) 및 KCN(1.52g, 23.41mmol, 1.3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 27%가 남아 있고 원하는 화합물의 17%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(200mL)로 켄칭시킨 다음, EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.49)에 의해 정제하여 2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일아세토니트릴(200mg, 890.75 μmol, 5.0% 수율, 70% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59-8.49 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); ES-LCMS m/z 158.1 $[M+H]^+$.

[0546]

[0547] 단계 3: **2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일에탄아민**

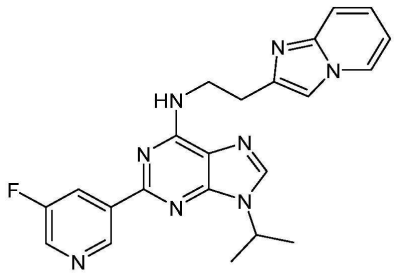


[0548]

[0549] THF(5mL) 중의 2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일아세토니트릴(100mg, 445.37 μmol, 1당량)의 용액에 BH_3-Me_2S(10M, 445.37 μL, 10당량)를 가하였다. LC-MS가 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여줄 때까지 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH로 10℃에서 켄칭한 다음, 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일에탄아민(71.8mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0550] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82-8.61 (m, 1H), 8.21-8.06 (m, 1H), 8.02-7.61 (m, 2H), 7.52-7.21 (m, 1H), 3.61-3.38 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

[0551] 단계 4: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일에틸)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(I-22)**

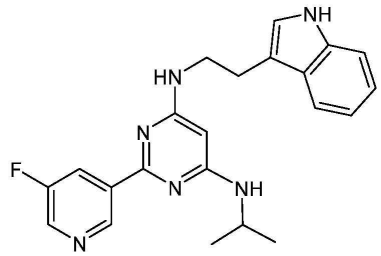
[0552] 

[0553] *i*-PrOH(5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 164.55μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(106.33mg, 822.73μmol, 143.31μL, 5당량) 및 2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일에탄아민(71.8mg, 445.40μmol, 2.71당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150 mm x 30 mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 10% 내지 38%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(2-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일에틸)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(22.38mg, 41.71μmol, 25.4% 수율, 98% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0554] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.18-8.90 (m, 2H), 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.76 (m, 2H), 7.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

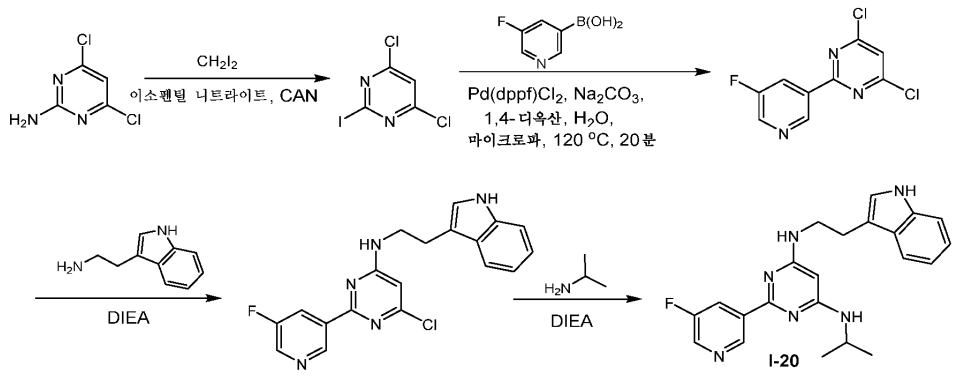
[0555] **실시예 11**

[0556] **I-20의 합성**

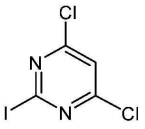
[0557] 

I-20

[0558] **합성 반응식:**

[0559] 

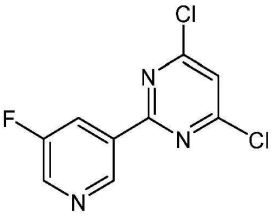
[0560] 단계 1: **4,6-디클로로-2-요오도-피리미딘**

[0561] 

[0562] 아세토니트릴(40mL) 중의 4,6-디클로로피리미딘-2-아민(5g, 30.49mmol, 1당량)의 용액에 CH_2I_2(8.98g, 33.54mmol, 2.71mL, 1.1당량) 및 이소펜틸 니트라이트(17.86g, 152.45mmol, 20.53mL, 5.0당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL)로 희석하고 Na_2SO_3 용액(50mL x 2)으로 세척하며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.90)에 의해 정제하여 4,6-디클로로-2-요오도-피리미딘(6.32g, 22.60mmol, 74.1% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0563] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79-7.76 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 274.7, 276.8 $[M+H]^+$.

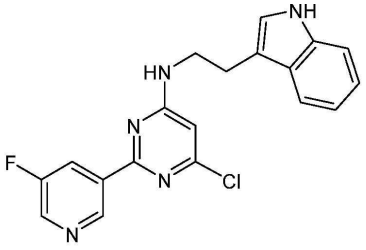
[0564] 단계 2: **4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘**

[0565] 

[0566] 1,4-디옥산(6mL) 및 물(1.2mL) 중의 4,6-디클로로-2-요오도-피리미딘(500mg, 1.79mmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(251.96mg, 1.79mmol, 1당량), Na_2CO_3 (568.55mg, 5.36mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(130.84mg, 178.81μmol, 0.1당량)를 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 80℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LCMS는 원하는 화합물의 53%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.80)에 의해 정제하여 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(165mg, 676.08μmol, 37.8% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0567] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 7.76 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 243.9, 245.9 $[M+H]^+$.

[0568] 단계 3: **6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민**

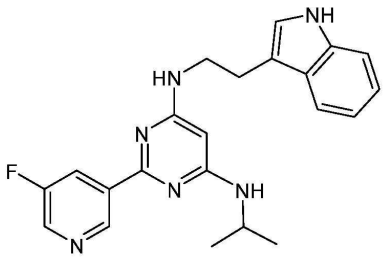
[0569] 

[0570] *i*-PrOH(10mL) 중의 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(165mg, 676.08μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(262.13mg, 2.03mmol, 353.28μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(108.32mg, 676.08μmol,

1.0당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 화합물의 88%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축시켜 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(240mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0571] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.31-9.23 (m, 1H), 8.86-8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.8, 11.8 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H); ES-LCMS m/z 368.0, 369.0 $[M+H]^+$.

[0572] 단계 4: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4-이소프로필-피리미딘-4,6-디아민(I-20)**

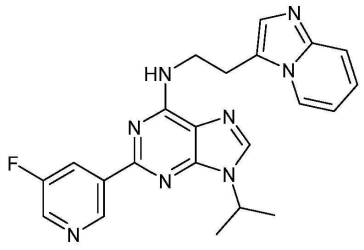
[0573] 

[0574] 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60mg, 140.62 μmol, 1.0당량), 프로판-2-아민(1.03g, 17.46mmol, 1.5mL, 124.16당량) 및 DIEA(90.87mg, 703.10 μmol, 122.46 μL, 5.0당량)를 *i*-PrOH(3mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 125℃에서 6시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LCMS는 원하는 화합물의 66%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하였다. 잔기를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4-이소프로필-피리미딘-4,6-디아민(19.11mg, 38.19 μmol, 27.16% 수율, 99.90% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0575] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17-6.98 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H); ES-LCMS m/z 391.3 $[M+H]^+$.

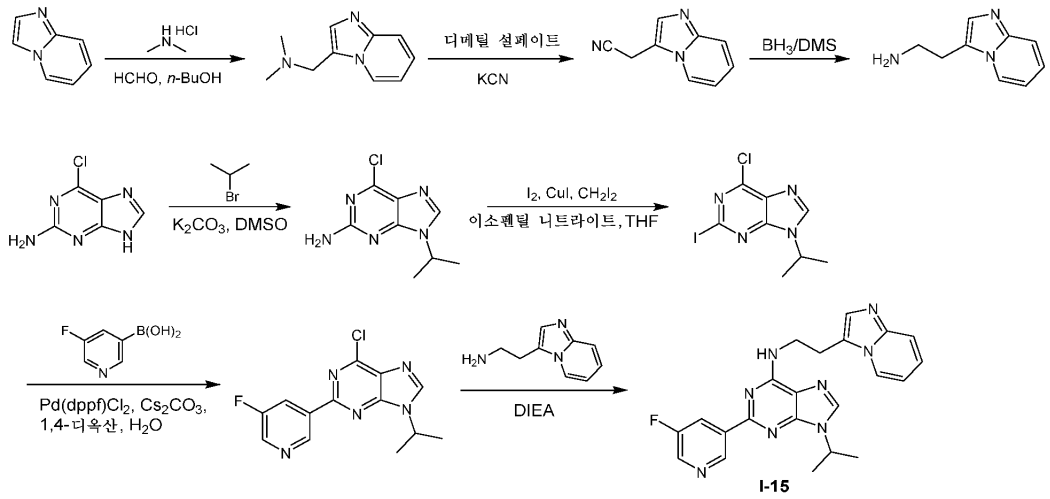
[0576] **실시예 12**

[0577] **I-15의 합성**

[0578] 

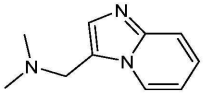
I-15

[0579] **합성 반응식:**



[0580]

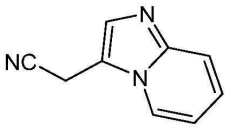
[0581] 단계 1: **1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-*N*,*N*-디메틸-메탄아민**

[0582] 

[0583] *n*-BuOH(5mL) 중의 이미다조[1,2-a]피리딘(500mg, 4.23mmol, 1당량), *N*-메틸메탄아민(414.16mg, 5.08mmol, 1.2당량, HCl), 및 HCHO(412.16mg, 5.08mmol, 378.13μL, 수중 37%, 1.2당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-*N*,*N*-디메틸-메탄아민(742mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0584] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.64 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 176.2 $[M+H]^+$.

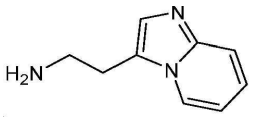
[0585] 단계 2: **2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일아세토니트릴**

[0586] 

[0587] THF(6mL) 중의 1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-*N*,*N*-디메틸-메탄아민(742.00mg, 4.23mmol, 1당량)의 용액에 디메틸 설페이트(534.10mg, 4.23mmol, 401.58μL, 1당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔기를 H_2O(5mL) 중에 용해시켰다. 혼합물에 KCN(303.30mg, 4.66mmol, 1.1당량)을 가하고, 상기 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. LC-MS는 출발 혼합물의 27%가 남아 있고 원하는 화합물의 33%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(30mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.48)에 의해 정제하여 2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일아세토니트릴(900mg, 50.4% 수율, 87.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0588] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 1.1, 6.7, 9.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 0.9, 6.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 158.1 $[M+H]^+$.

[0589] 단계 3: **2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에탄아민**



[0590]

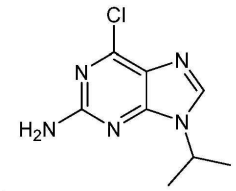
[0591] THF(8mL) 중의 2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일아세토니트릴(80mg, 421.70μmol, 1당량)의 용액에 BH_3-Me_2S(10M, 421.70μL, 10당량)를 적가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. MeOH(20mL) 및 HCl/MeOH(4M, 0.1mL)을 서서히 첨가함으로써 반응 혼합물을 켄칭시킨 다음, 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에탄아민(68mg, 미정제)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

8.48-8.43 (m, 1H), 7.89-7.65 (m, 1H), 7.69-7.44 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 3.17-

[0592] 3.10 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

[0593] 단계 4: **6-클로로-9-이소프로필-퓨린-2-아민**



[0594]

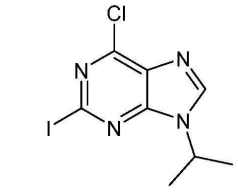
[0595] DMSO(220mL) 중의 6-클로로-9H-퓨린-2-아민(27g, 159.22mmol, 1당량)의 용액에 K_2CO_3(66.02g, 477.67mmol, 3당량) 및 2-브로모프로판(97.92g, 796.12mmol, 74.75mL, 5당량)을 가하였다. 혼합물을 15℃에서 88시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(1000mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(500mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100mL x 2), 염수(100mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 황색 고체로서 수득하였다. 잔기에 PE/EtOAc(5/1, 500mL)를 가한 다음, 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 슬러리를 여과하고, 케이크를 PE(30mL x 2)로 세정하였다. 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켜 미정제 6-클로로-9-이소프로필-퓨린-2-아민(28g, 130.97mmol, 82.2% 수율, 99% 순도)을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 7.84 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.74-4.64 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 212.0,

[0596] 214.0 $[M+H]^+$.

[0597] 단계 5: **6-클로로-2-요오도-9-이소프로필-퓨린**



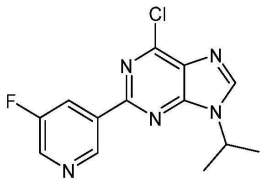
[0598]

[0599] THF(400mL) 중의 6-클로로-9-이소프로필-퓨린-2-아민(10g, 46.78mmol, 1당량), I_2(11.87g, 46.78mmol, 1당량), CuI(8.91g, 46.78mmol, 1당량), 및 CH_2I_2(125.28g, 467.75mmol, 37.73mL, 10당량)의 혼합물에 이소펜틸 니트라이트(16.44g, 140.33mmol, 18.89mL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를 EtOAc(100mL x 2)로 세정하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔기를 EtOAc(300mL)로

희석하고 Na_2SO_3(100mL), 염수(100mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 6-클로로-2-요오도-9-이소프로필-퓨린(12.5g, 31.39mmol, 67.1% 수율, 81% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0600] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 322.8, 324.8 $[M+H]^+$.

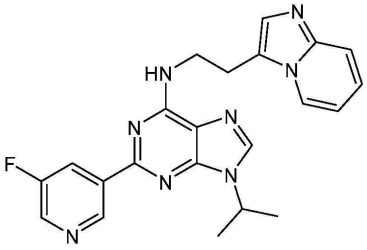
[0601] 단계 6: **6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린**

[0602] 

[0603] 1,4-디옥산(50mL) 및 H_2O(10mL) 중의 6-클로로-2-요오도-9-이소프로필-퓨린(3g, 8.28mmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(1.17g, 8.28mmol, 1당량), Pd(dppf)Cl_2(302.86mg, 413.91μmol, 0.05당량) 및 Cs_2CO_3(2.70g, 8.28mmol, 1당량)을 탈기시킨 다음, 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(100mL)에 부은 다음, EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수(30mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(1.71g, 5.63mmol, 68.0% 수율, 96% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0604] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (td, J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.10-4.93 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 292.0, 294.0 $[M+H]^+$.

[0605] 단계 7: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에틸)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(I-15)**

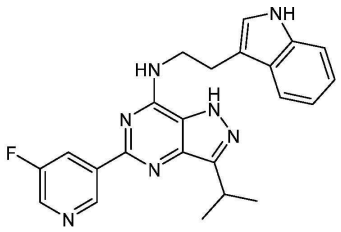
[0606] 

[0607] *i*-PrOH(5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 164.55μmol, 1당량), 및 2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에탄아민(68mg, 421.83μmol, 2.56당량)의 용액에 DIEA(106.33mg, 822.73μmol, 143.31μL, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS(m/z = M/2+H)가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm x 30mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 7% 내지 37%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(2-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에틸)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(34.09mg, 63.53μmol, 38.6% 수율, 98% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0608] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03-8.88 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21-5.07 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 416.9 $[M+H]^+$.

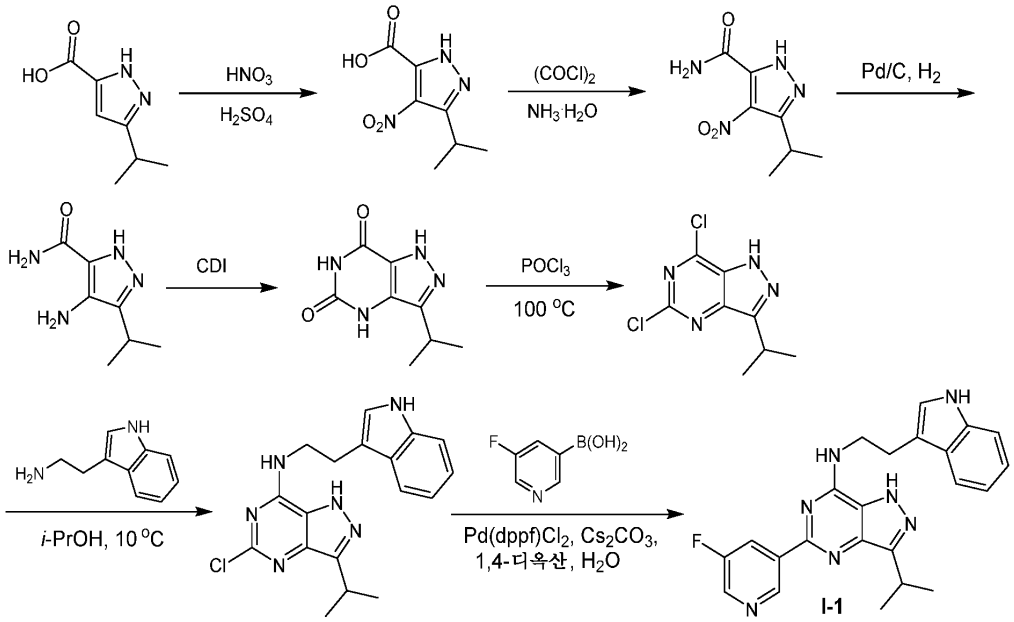
[0609] **실시예 13**

[0610] **I-1의 합성**



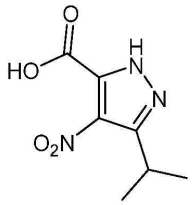
[0611] **I-1**

[0612] **합성 반응식:**



[0613]

[0614] 단계 1: **3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복실산**



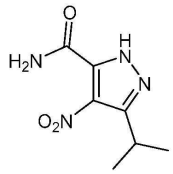
[0615]

[0616] 빙욕 및 열분해법 HNO_3(700.00mg, 11.11mmol, 0.5mL, 1.71당량) 및 열분해법 H_2SO_4(1.88g, 18.76mmol, 1.02mL, 98% 순도, 2.89당량)의 교반 용액에 3-이소프로필-1*H*-피라졸-5-카복실산(1g, 6.49mmol, 1당량)을 분획으로 나누어 0℃에서 5분에 걸쳐서 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 얼음-물(30g)에 붓고, 백색 침전물을 여과하고 건조시켜 3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복실산(700mg, 3.20mmol, 49.36% 수율, 91.1% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.56 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 1.35 (d, J

[0617] = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 200.1 $[M+H]^+$.

[0618] 단계 2: **3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복스아미드**



[0619]

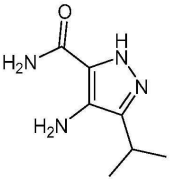
[0620] DCM(15mL) 및 DMF(0.1mL) 중의 3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복실산(700mg, 3.20mmol, 1당량)의 용액에 옥살릴 클로라이드(1.22g, 9.61mmol, 840.83μL, 3당량)를 5분에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 THF(10mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. $NH_3{\cdot}H_2O$(9.75g, 77.90mmol, 10.71mL, 28% 순도, 24.33당량)를 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔기를 EtOAc(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복스아미드(0.6g, 2.91mmol, 90.96% 수율, 96.2% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.68-3.60 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z

[0621] 199.1 $[M+H]^+$.

[0622] 단계 3: **4-아미노-3-이소프로필-1*H*-피라졸-5-카복스아미드**



[0623]

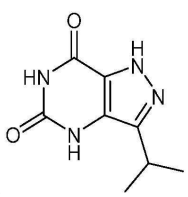
[0624] MeOH(20mL) 중의 3-이소프로필-4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복스아미드(600mg, 2.91mmol, 1당량)의 혼합물에 Pd/C(10%, 0.1g)를 N_2 하에 상기 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15psi) 하에 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA = 1/1, R_f = 0.1)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 4-아미노-3-이소프로필-1*H*-피라졸-5-카복스아미드(500mg, 2.68mmol, 91.86% 수율, 90% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.02 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS

[0625] m/z 169.1 $[M+H]^+$.

[0626] 단계 4: **3-이소프로필-1,4-디하이드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-5,7-디온**



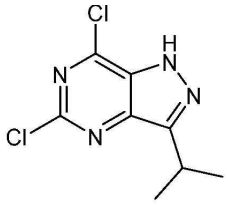
[0627]

[0628] DMF(10mL) 중의 4-아미노-3-이소프로필-1*H*-피라졸-5-카복스아미드(500mg, 2.68mmol, 1당량)의 용액에 CDI(477.20mg, 2.94mmol, 1.1당량)를 가하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 출발 물

질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축시켜 3-이소프로필-1,4-디하이드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-5,7-디온(550mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0629] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.22-3.13 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 195.1 $[M+H]^+$.

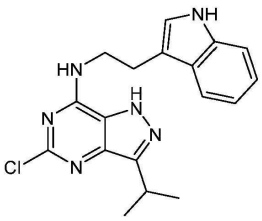
[0630] 단계 5: **5,7-디클로로-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘**

[0631] 

[0632] $POCl_3$(10mL) 중의 3-이소프로필-1,4-디하이드로피라졸로[4,3-d]피리미딘-5,7-디온(500mg, 2.57mmol, 1당량)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc(50mL)로 희석하고 pH를 8로 조정하며 EtOAc(50mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 4 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 15 mL/min에서 0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 5,7-디클로로-3-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘(110mg, 442.22 μmol, 17.18% 수율, 92.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0633] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.39 (br s, 1H), 3.51 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 231.3, 233.3 $[M+H]^+$.

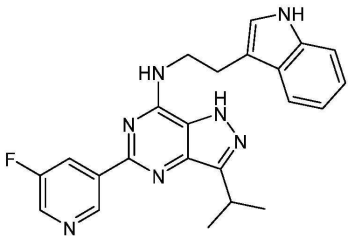
[0634] 단계 6: **5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-아민**

[0635] 

[0636] *i*-PrOH(5mL) 중의 5,7-디클로로-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘(110mg, 442.22 μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(85.02mg, 530.67 μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(171.46mg, 1.33mmol, 231.08 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 8℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-아민(160mg, 392.29 μmol, 88.71% 수율, 87% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0637] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (br s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 3.94 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H); ES-LCMS m/z 355.2, 357.1 $[M+H]^+$.

[0638] 단계 7: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-아민 (I-1)**



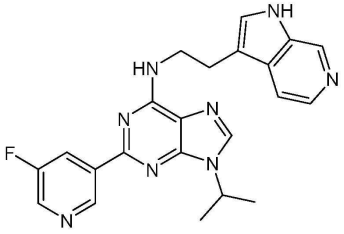
[0639]

[0640] 1,4-디옥산(2mL) 및 물(0.5mL) 중의 5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-아민(80mg, 196.15μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(33.17mg, 235.38μmol, 1.2당량), Cs_2CO_3(159.77mg, 490.37μmol, 2.5당량)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2(7.18mg, 9.81μmol, 0.05당량)을 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 교반하였다. LC-MS는 82.5%의 생성물이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 잔기를 DCM(20mL)로 희석하고 DCM(20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-아민(66.84mg, 123.15μmol, 62.78% 수율, 96.7% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0641] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.9 $[M+H]^+$.

[0642] **실시예 14**

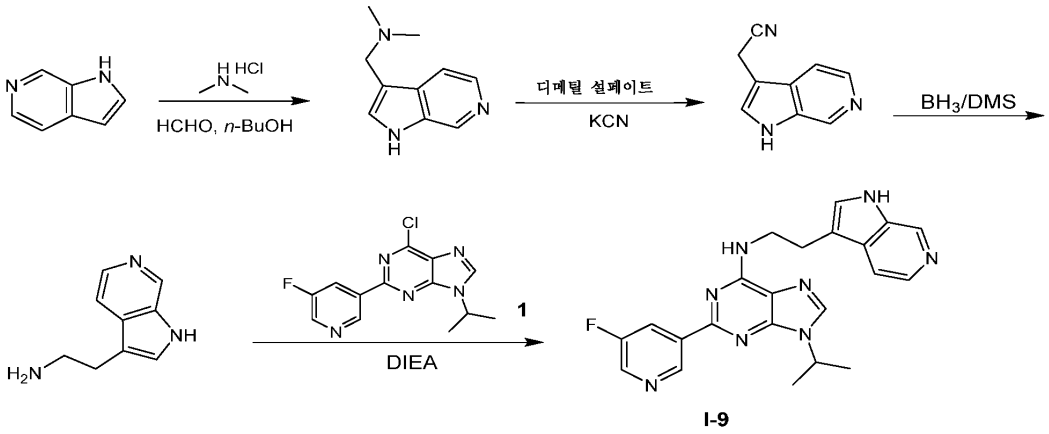
[0643] **I-9의 합성**



I-9

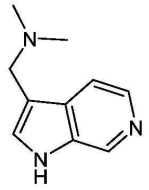
[0644]

[0645] **합성 반응식:**



[0646]

[0647] 단계 1: ***N,N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)메탄아민**

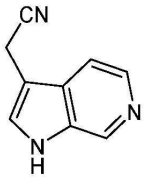


[0648]

[0649] *n*-BuOH(15mL) 중의 1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘(900mg, 7.62mmol, 1당량)의 용액에 HCHO(680.06mg, 8.38mmol, 623.91μL, 수중 37%, 1.1당량) 및 *N*-메틸메탄아민 하이드로클로라이드(695.78mg, 8.53mmol, 1.12당량)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.06)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *N,N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)메탄아민(1.85g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.87 (s, 6H); ES-LCMS m/z 176.2 $[M+H]^+$.

[0651] 단계 2: **2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)아세토니트릴**

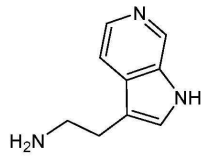


[0652]

[0653] THF(20mL) 중의 *N,N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)메탄아민(2.75g, 8.55mmol, 1당량)의 용액에 디메틸 설페이트(1.08g, 8.55mmol, 810.81μL, 1.0당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. THF를 제거하고, 잔기를 물(15mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물에 KCN(612.44mg, 9.40mmol, 1.1당량)을 가하고, 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(40mL)로 희석하고 EtOAc(45mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)아세토니트릴(417.0mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0654] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.01 (s, 2H); ES-LCMS m/z 158.1 [M+H]+.

[0655] 단계 3: **2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)에탄아민**

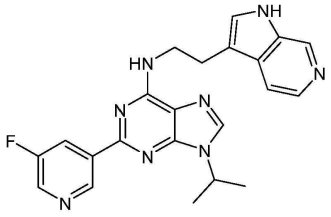


[0656]

[0657] THF(20mL) 중의 2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)아세토니트릴(417.0mg, 2.65mmol, 1당량)의 용액에 BH_3-Me_2S(10M, 2.65mL, 10당량)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. MeOH(50mL)를 상기 반응 혼합물 내로 적가하고, 이를 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)에탄아민(423.9mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0658] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.59 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 162.1 $[M+H]^+$.

[0659] 단계 4: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(I-9)**



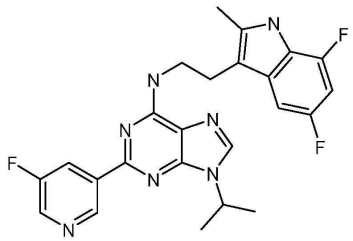
[0660]

[0661] *i*-PrOH(5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(49.35mg, 148.88μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(57.72mg, 446.64μmol, 77.79μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)에탄아민(72.00mg, 446.64μmol, 3.0당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 화합물의 71%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하였다. 잔기를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(11.84mg, 21.76μmol, 14.62% 수율, 96.66% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0662] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.05-8.98 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 5.15 (td, J = 6.7, 13.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.0 $[M+H]^+$.

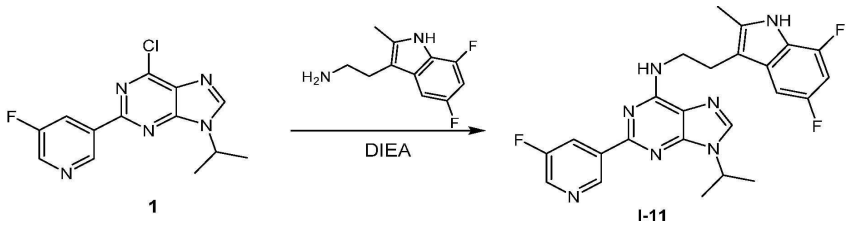
[0663] **실시예 15**

[0664] **I-11의 합성**



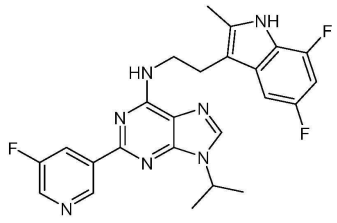
[0665] **I-11**

[0666] **합성 반응식:**



[0667]

[0668] 단계 1: ***N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-이소프로필-9*H*-퓨린-6-아민(I-11)**



[0669]

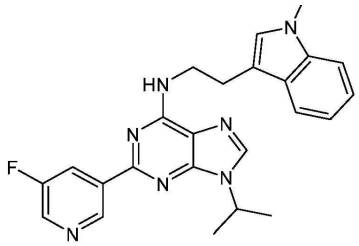
[0670] *i*-PrOH(2mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 150.83μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(97.47mg, 754.17μmol, 131.36μL, 5당량) 및 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(45.29mg, 150.83μmol, 1당량, 옥살산)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 화합물의 65%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분) 에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 *N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-이소프로필-9*H*-퓨린-6-아민(53.81mg, 36.8% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 담황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 466.0 $[M+H]^+$.

[0671]

[0672] **실시예** 16

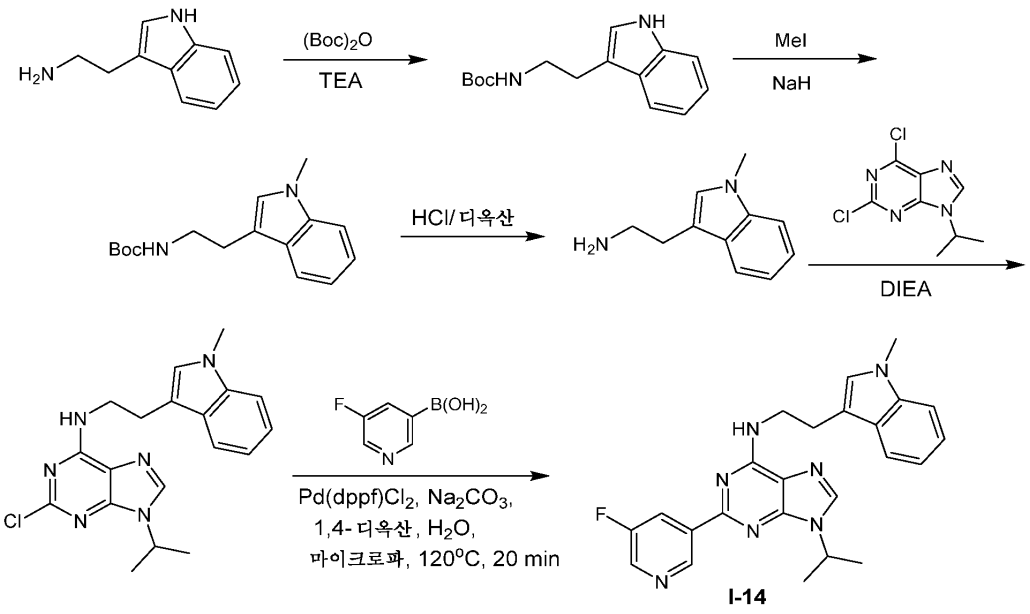
[0673] **I-14의 합성**



I-14

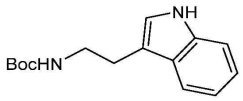
[0674]

[0675] **합성 반응식:**



[0676]

[0677] 단계 1: **3급-부틸 (2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)카바메이트**

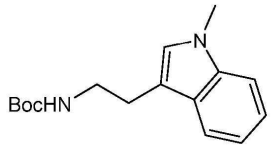
[0678] 

[0679] 무수 DCM(30mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(2.8g, 17.48mmol, 1당량)의 용액에 TEA(5.31g, 52.44mmol, 7.30mL, 3당량) 및 $(Boc)_2O$(4.58g, 20.98mmol, 4.82mL, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. H_2O(20mL)을 가하고, 혼합물을 DCM(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL x 2)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 3급-부틸 (2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)카바메이트(3.55g, 13.50mmol, 77.2% 수율, 99% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.47 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 283.0 $[M+Na]^+$.

[0680]

[0681] 단계 2: **3급-부틸 (2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)카바메이트**

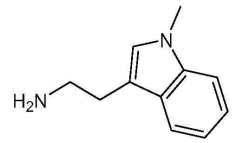
[0682] 

[0683] THF(30mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]카바메이트(1.5g, 5.70mmol, 1당량)의 용액에 NaH(456.30mg, 11.41mmol, 60% 순도, 2.0당량)을 0℃에서 5분에 걸쳐서 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반한 다음, MeI(809.67mg, 5.70mmol, 355.12μL, 1.0당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.49)는 출발 물질이 완전히 소비되고 2개의 신규 지점이 형성되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)의 첨가에 의해 10℃에서 켄칭시킨 다음, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EA = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EA = 3/1, R_f = 0.49)에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-[2-(1-메틸인돌-3-일)에틸]카바메이트(900mg, 50.4% 수율, 87.6% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 219.0 $[M-t\text{-Bu}+H]^+$.

[0684]

[0685] 단계 3: **2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**

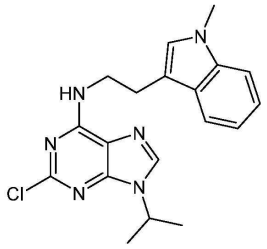
[0686] 

[0687] DCM(20mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(1-메틸인돌-3-일)에틸]카바메이트(700mg, 2.24mmol, 1당량)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 5mL, 8.95당량)를 가하였다. 혼합물을 10℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(EtOAc, R_f = 0.0)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 2-(1-메틸인돌-3-일)에탄아민(500mg, 미정제, 2HCl)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 175.1 $[M+H]^+$.

[0688]

[0689] 단계 4: **2-클로로-9-이소프로필-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-9*H*-퓨린-6-아민**



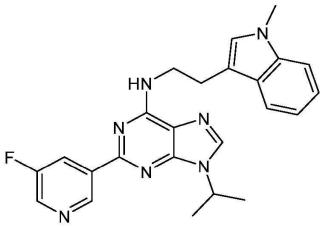
[0690]

[0691] *i*-PrOH(10mL) 중의 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(200mg, 827.24μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(855.30mg, 6.62mmol, 1.15mL, 8당량) 및 2-(1-메틸인돌-3-일)에탄아민(306.70mg, 992.69μmol, 1.2당량, 2HCl)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 14시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH(10mL)를 제거하고, 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0.62)에 의해 정제하여 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1-메틸인돌-3-일)에틸]퓨린-6-아민(250mg, 81.9% 수율, 100% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.19 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25-6.94 (m, 3H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 5H), 3.06-2.91 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 369.1, 371.1 $[M+H]^+$.

[0692]

[0693] 단계 5: **2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-이소프로필-*N*-(2-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-9*H*-퓨린-6-아민(I-14)**



[0694]

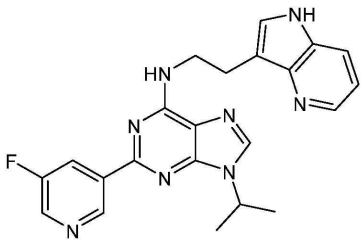
[0695] 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1-메틸인돌-3-일)에틸]퓨린-6-아민(100mg, 271.10μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(95.50mg, 677.76μmol, 2.5당량), $Pd(dppf)Cl_2$(19.84mg, 27.11μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(264.99mg, 813.31μmol, 3.0당량)을 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O (0.6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc(50mL)에 용해시키고 SiO_2를 통해 여과하였다. 상기 케이크를 EtOAc(10mL x 2)로 세정하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1-메틸인돌-3-일)에틸]퓨린-6-아민(53.81mg, 36.8% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.09 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 430.2 $[M+H]^+$.

[0696]

[0697] **실시예 17**

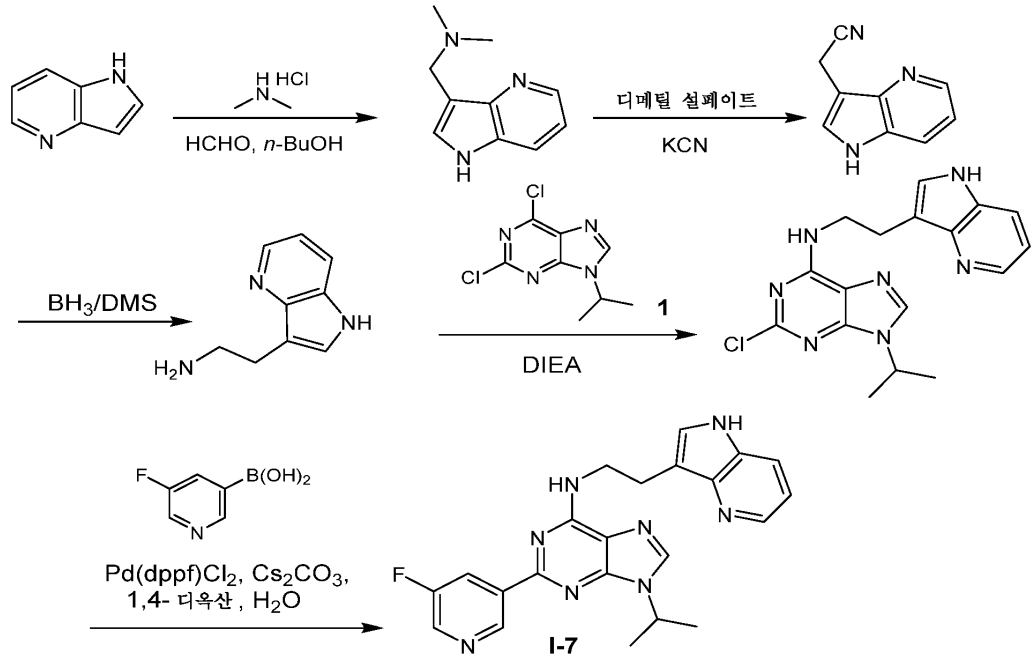
[0698] **I-7의 합성**



I-7

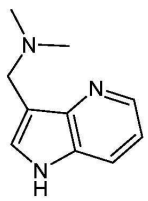
[0699]

[0700] **합성 반응식:**



[0701]

[0702] 단계 1: *N*,*N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)메탄아민



[0703]

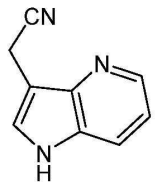
[0704] *n*-BuOH(5mL) 중의 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘(500mg, 4.23mmol, 1당량)의 용액에 HCHO(377.65mg, 4.65mmol, 346.47μL, 수중 37%, 1.1당량) 및 *N*-메틸메탄아민(379.43mg, 4.65mmol, 1.1당량, HCl 염)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *N*,*N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)메탄아민(559.7mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였

다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (dd, J = 1.1, 4.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.28 (s, 6H); ES-LCMS m/z 176.1 $[M+H]^+$.

[0705]

[0706] 단계 2: **2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)아세토니트릴**



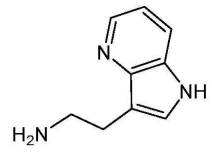
[0707]

[0708] THF(1.5mL) 중의 *N*,*N*-디메틸-1-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)메탄아민(200.00mg, 1.14mmol, 1당량)의 용액에 디메틸 설페이트(143.96mg, 1.14mmol, 108.24 μL, 1.0당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔기를 물(1.2mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물에 KCN(81.76mg, 1.26mmol, 1.1당량)을 가하고, 상기 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)아세토니트릴(131.7mg, 662.72 μmol, 58.1% 수율, 79.1% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37-8.29 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.01 (d, J = 0.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 158.1 $[M+H]^+$.

[0709]

[0710] 단계 3: **2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민**



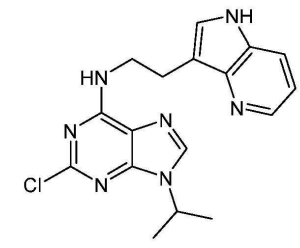
[0711]

[0712] THF(10mL) 중의 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)아세토니트릴(131.70mg, 662.72 μmol, 1당량)의 용액에 BH_3-Me_2S(1mL, Me_2S 중 10M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. MeOH(30mL)를 적가하고 혼합물을70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(50.00mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 4.6, 8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.03 (s, 2H); ES-LCMS m/z 162.2 $[M+H]^+$.

[0713]

[0714] 단계 4: **2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민**

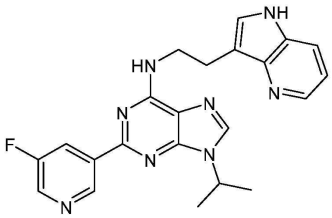


[0715]

[0716] *i*-PrOH(10mL) 중의 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(76.49mg, 320.46μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(172.57mg, 1.34mmol, 232.57μL, 5.0당량) 및 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(50.00mg, 267.05μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 화합물의 55%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔기를 분취용 TLC(SiO_2, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(25.00mg, 70.26μmol, 26.3% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0717] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (dd, J = 1.3, 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 356.1, 358.1 $[M+H]^+$.

[0718] 단계 5: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(I-7)**

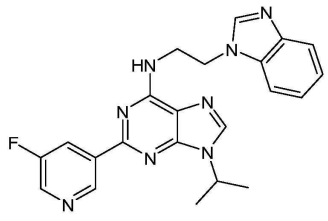
[0719] 

[0720] 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(25.00mg, 70.26μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(24.75mg, 175.65μmol, 2.5당량), Cs_2CO_3(68.68mg, 210.78μmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(5.14mg, 7.03μmol, 0.1당량)를 1,4-디옥산(2mL) 및 물(0.4mL) 중에서 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 화합물의 60%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건, 컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 5% 내지 35%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(8.83mg, 16.14μmol, 23.0% 수율, 96.1% 순도, 3HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0721] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.06 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 417.2 $[M+H]^+$.

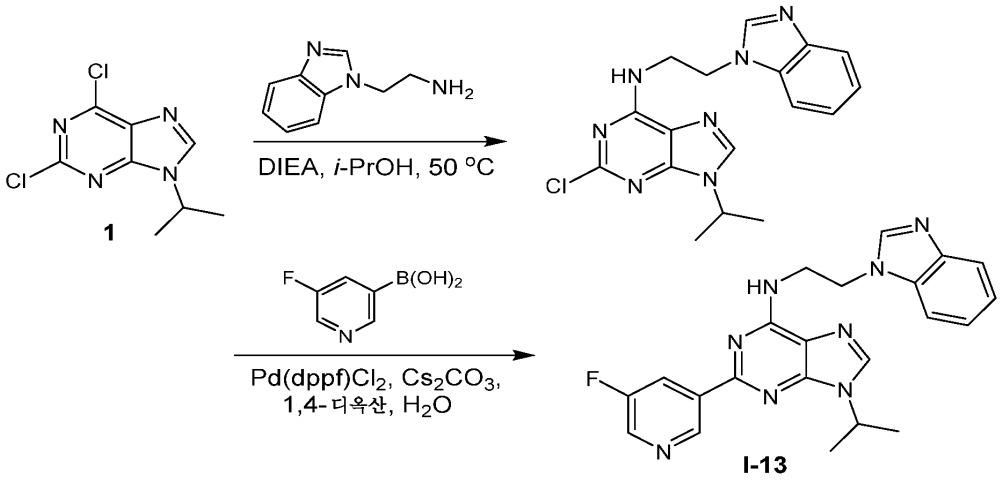
[0722] **실시예 18**

[0723] **I-13의 합성**

[0724] 

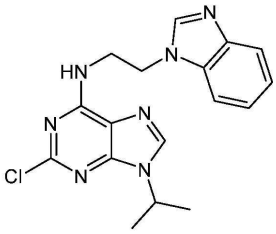
I-13

[0725] **합성 반응식:**



[0726]

[0727] 단계 1: ***N*-(2-(1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-2-클로로-9-이소프로필-9*H*-퓨린-6-아민**

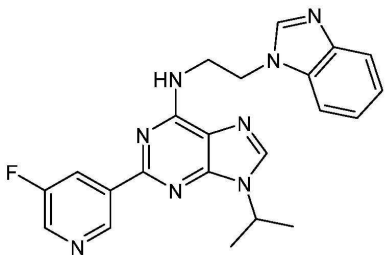


[0728]

[0729] *i*-PrOH(8mL) 중의 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(200mg, 827.24 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(106.91mg, 827.24 μmol, 144.09 μL, 1당량) 및 2-(벤즈이미다졸-1-일)에탄아민(160.02mg, 992.69 μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하여 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.33)에 의해 정제하여 *N*-[2-(벤즈이미다졸-1-일)에틸]-2-클로로-9-이소프로필-퓨린-6-아민(275mg, 93.4% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0730] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98-7.71 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.18 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 4.86-4.67 (m, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 1.69-1.46 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 356.1, 357.1 $[M+H]^+$.

[0731] 단계 2: ***N*-(2-(1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)에틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)-9-이소프로필-9*H*-퓨린-6-아민(I-13)**



[0732]

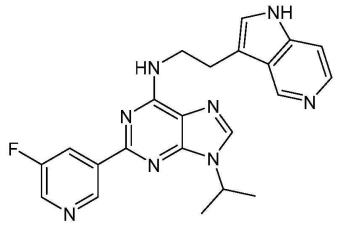
[0733] 1,4-디옥산(5mL) 및 H_2O(1mL) 중의 *N*-[2-(벤즈이미다졸-1-일)에틸]-2-클로로-9-이소프로필-퓨린-6-아민(120mg, 337.24 μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(95.04mg, 674.49 μmol, 2당량), Cs_2CO_3(329.64mg, 1.01mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(12.34mg, 16.86 μmol, 0.05당량)을 탈기시키고 N_2로 재충전하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. LC-MS는 원하는 화합물의 58%를 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(30mL)

내로 붓고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 합하고 염수(10mL)로 세척하며 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 38% 내지 68%, 10분)에 의해 정제하여 *N*-[2-(벤즈이미다졸-1-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(31.40mg, 22.4% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0734] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.00 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

[0735] **실시예 19**

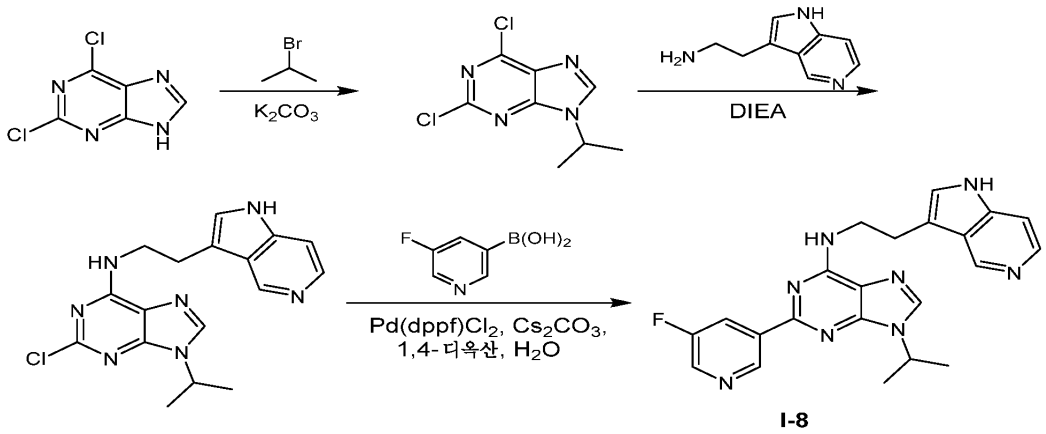
[0736] **I-8의 합성**



I-8

[0737]

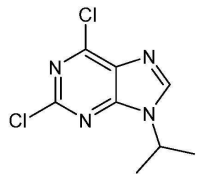
[0738] **합성 반응식:**



I-8

[0739]

[0740] 단계 1: **2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린**



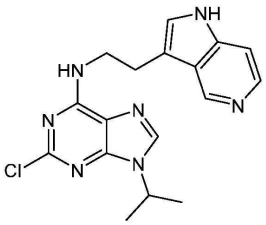
[0741]

[0742] DMS(160mL) 중의 2,6-디클로로-9*H*-퓨린(20g, 105.82mmol, 1당량)의 용액에 K_2CO_3(73.13g, 529.09mmol, 5당량) 및 2-브로모프로판(65.07g, 529.09mmol, 49.67mL, 5당량)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석하고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(80mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(3.52g, 14.75mmol, 13.9% 수율, 96.8% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 231.0, 232.9 $[M+H]^+$.

[0743]

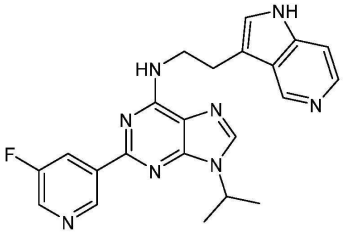
[0744] 단계 2: **2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민**



[0745]

[0746] *i*-PrOH(10mL) 중의 2,6-디클로로-9-이소프로필-퓨린(148.07mg, 620.33 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(400.86mg, 3.10mmol, 540.24 μL, 5.0당량) 및 2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에탄아민(100mg, 620.33 μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 화합물의 33%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.68)에 의해 정제하여 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(74.5mg, 33.8% 수율, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다; ES-LCMS m/z 356.0, 357.0 $[M+H]^+$.

[0747] 단계 3: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(I-8)**



[0748]

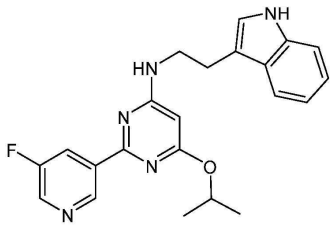
[0749] 2-클로로-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(74.5mg, 104.69 μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(36.88mg, 261.72 μmol, 2.5당량), Cs_2CO_3(102.33mg, 314.06 μmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(7.66mg, 10.47 μmol, 0.1당량)을 1,4-디옥산(3mL) 및 물(0.6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 화합물의 56%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 EtOAc(15mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*c*]피리딘-3-일)에틸]퓨린-6-아민(22.19mg, 42.20 μmol, 40.3% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.53 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 9.00-8.94 (m, 2H), 8.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.14 (d, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.41 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 417.2 $[M+H]^+$.

[0750]

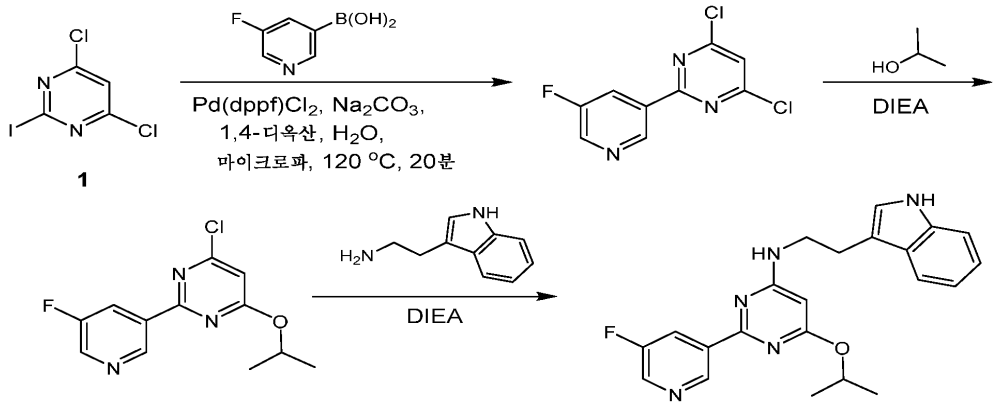
[0751] **실시예 20**

[0752] I-21의 합성



[0753] I-21

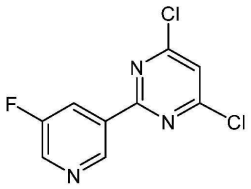
[0754] [0097] 합성 반응식:



I-21

[0755]

[0756] 단계 1: 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘

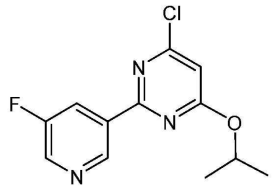


[0757]

[0758] 4,6-디클로로-2-요오도-피리미딘(1g, 3.58mmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(503.91mg, 3.58mmol, 1당량), Na_2CO_3 (1.14g, 10.73mmol, 3.0당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(261.67mg, 357.62 μmol, 0.1당량)을 1,4-디옥산(14mL) 및 물(2.4mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 80℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LCMS는 원하는 화합물의 58%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f= 0.80) 에 의해 정제하여 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(275mg, 1.13mmol, 37.8% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0759] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.34 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); ES-LCMS m/z 243.9, 245.9 $[M+H]^+$.

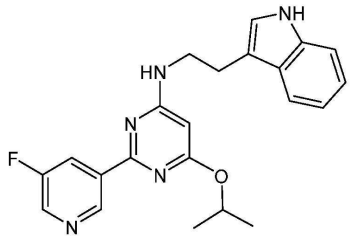
[0760] 단계 2: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘**

[0761] 

[0762] THF(4mL) 중의 *i*-PrOH(14.78mg, 245.85μmol, 18.82μL, 1당량)의 용액에 NaH(11.80mg, 295.02μmol, 광유 중 60%, 1.2당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(60mg, 245.85μmol, 1.0당량)을 상기 용액 내로 가하고, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 화합물의 83%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 물(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(50mg, 167.92μmol, 68.3% 수율, 89.9% 순도)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0763] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39-9.28 (m, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.50-8.39 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 268.0, 270.0 $[M+H]^+$.

[0764] 단계 3: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(I-21)**

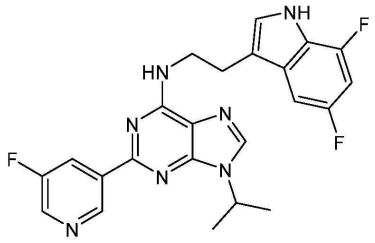
[0765] 

[0766] *i*-PrOH(4mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(50mg, 167.92μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(65.11mg, 503.76μmol, 87.74μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(134.52mg, 839.60μmol, 5당량)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 남아 있고 목적하는 화합물이 전혀 없었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 마이크로파 튜브 내로 가하고 125℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 화합물의 28%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(26.35mg, 52.45μmol, 31.2% 수율, 99.7% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0767] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40-1.33 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.1 $[M+H]^+$.

[0768] **실시예 21**

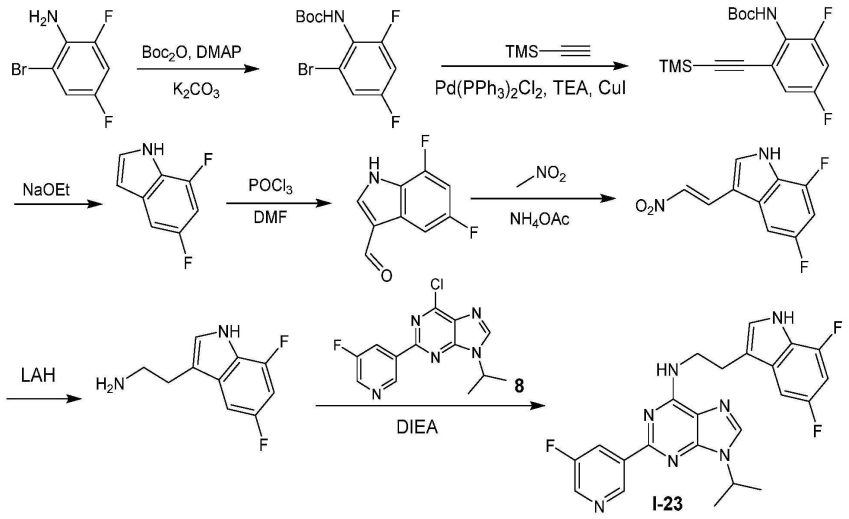
[0769] I-23의 합성



I-23

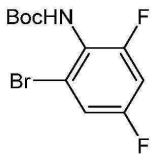
[0770]

[0771] 합성 반응식:



[0772]

[0773] 단계 1: 3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트

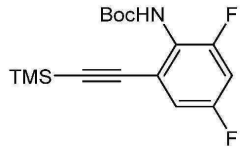


[0774]

[0775] THF(50mL) 중의 2-브로모-4,6-디플루오로-아닐린(5g, 24.04mmol, 1당량), Boc_2O(15.74g, 72.11mmol, 16.57mL, 3당량), DMAP(293.67mg, 2.40mmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 디-BOC 중간체가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(50mL)에 용해시키고, K_2CO_3(9.97g, 72.11mmol, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 중간체가 완전히 소비되고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔기에 물(100mL)을 가하고 EtOAc(60mL x 3) 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기에 *n*-헵탄(100mL)을 가한 다음, 1시간 동안 15℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 *n*-헵탄(30mL x 2)으로 세정하고 진공에서 건조시켜 3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트(4.15g, 13.47mmol, 56.0% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0776] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18 (td, J = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 2.8, 8.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.51 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 251.9, 253.9 [M-*t*-Bu+H]$^+$.

[0777] 단계 2: **3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트**



[0778]

[0779] DMF(80mL) 중의 3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트(4g, 12.98mmol, 1당량), 에티닐(트리메틸)실란(2.55g, 25.96mmol, 3.60mL, 2.0당량), TEA(3.94g, 38.95mmol, 5.42mL, 3.0당량), CuI(247.24mg, 1.30mmol, 0.1당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(455.60mg, 649.10 μmol, 0.05당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(300mL)의 엄가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.31)에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트(2.05g, 5.04mmol, 38.8% 수율, 80% 순도)을 흑갈색 고체로서 수득하였다.

[0780] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00-6.94 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.27 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 270.0 [M-*t*-Bu+H]$^+$.

[0781] 단계 3: **5,7-디플루오로-1*H*-인돌**

[0782]

[0783] EtOH(100mL)에 Na(791.23mg, 34.42mmol, 8당량)를 서서히 가하였다. 1시간 동안 15℃에서 교반시킨 후, 3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트(1.75g, 4.30mmol, 1당량)를 상기 용액에 가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔기에 물(100mL)을 가하고 EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.17)에 의해 정제하여 5,7-디플루오로-1*H*-인돌(410mg, 1.87mmol, 43.5% 수율, 70% 순도)을 흑색 오일로서 수득하였다.

[0784] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 2.2, 9.4, 11.1 Hz, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H);

[0785] ES-LCMS: 정확한 질량은 발견되지 않았다.

[0786] 단계 4: **5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드**

[0787]

[0788] DMF(10mL)의 용액에 $POCl_3$(350.46mg, 2.29mmol, 212.40 μL, 2.0당량)을 -20℃에서 10분의 기간에 걸쳐서 N_2 하에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, DMF(2mL) 중의 5,7-디플루오로-1*H*-인돌(250mg, 1.14mmol, 1당량)을 상기 용액에 가하고, 그 동안 온도를 -20℃ 이하로 유지시켰다. 반응 혼합물을 15℃로 가온하고 1시간 동안 교반

하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(30mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드(200mg, 993.71 μmol, 86.9% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone) δ ppm 11.74 (s, 1H), 10.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 2.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 182.1 $[M+H]^+$.

[0789]

[0790] 단계 5: **5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌**

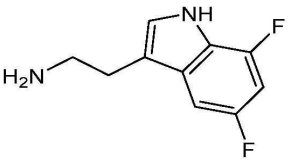
[0791]

[0792] 니트로메탄(8mL) 중의 5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드(200mg, 993.71 μmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(229.79mg, 2.98mmol, 3.0당량)을 가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되고 원하는 MS가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 니트로메탄을 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL)로 희석하고 물(10mL), 염수(10mL)로 세척하며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(160mg, 599.56 μmol, 60.3% 수율, 84% 순도)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 1H), 6.91-6.75 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 225.0 $[M+H]^+$.

[0793]

[0794] 단계 6: **2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**



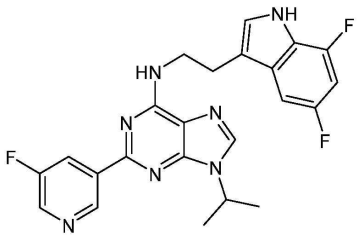
[0795]

[0796] THF(5mL) 중의 5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(50mg, 187.36 μmol, 1당량)의 용액에 LAH(1M, 936.82 μL, 5당량)를 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 THF(50mL)로 희석하고 물(0.05mL)에 이어서 10% NaOH(0.05mL) 및 물(0.15mL)을 순서대로 0℃에서 첨가시킴으로써 켄칭시켰다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(36mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18 (s, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 197.2 $[M+H]^+$.

[0797]

[0798] 단계 7: *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(I-23)



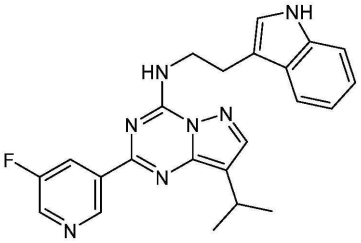
[0799]

[0800] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 164.55μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(106.33mg, 822.73 umol, 143.30μL, 5당량) 및 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(35.51mg, 181.00 umol, 1.1당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 21%가 남아 있고 원하는 화합물의 66%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하여 잔기를 수득하고 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10 um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 46% 내지 76%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(20.82mg, 36.75 umol, 22.3% 수율, 99% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0801] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 452.2 $[M+H]^+$.

[0802] **실시예 22**

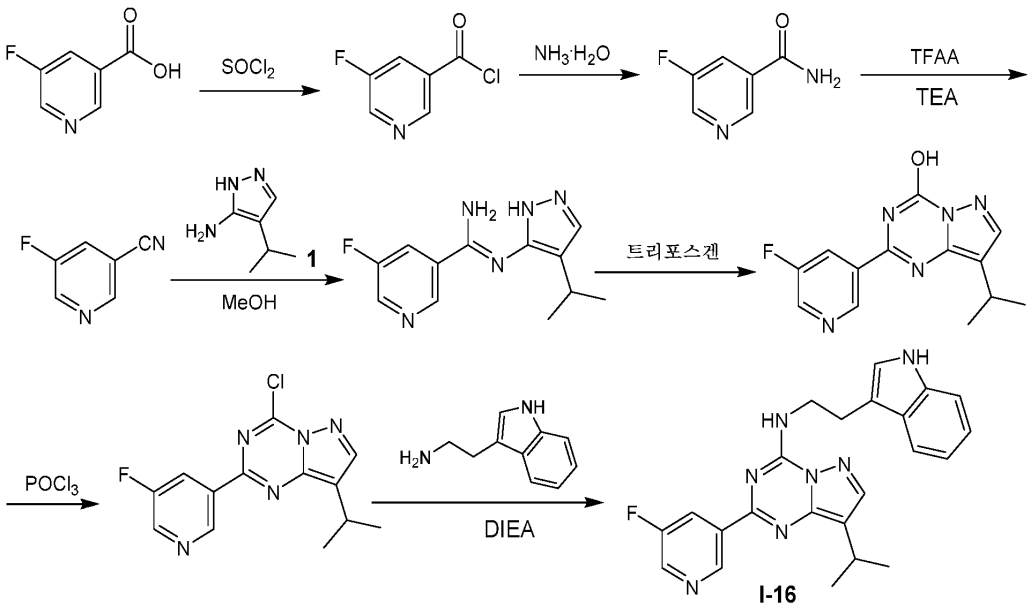
[0803] **I-16의 합성**



I-16

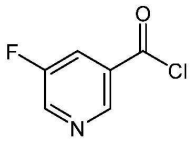
[0804]

[0805] 합성 반응식:



[0806]

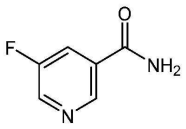
[0807] 단계 1: **5-플루오로피리딘-3-카보닐 클로라이드**



[0808]

[0809] $SOCl_2$(57.40g, 482.47mmol, 35.00mL, 9.73당량) 중의 5-플루오로피리딘-3-카복실산(7g, 49.61mmol, 1당량)의 용액에 DMF(0.1mL)를 0℃에서 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA = 1/1, R_f = 0.75, MeOH 첨가됨)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 농축시켜 상기 5-플루오로피리딘-3-카보닐 클로라이드(7g, 미정제)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0810] 단계 2: **5-플루오로피리딘-3-카복스아미드**

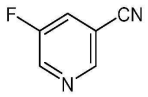


[0811]

[0812] THF(10mL) 중의 $NH_3 \cdot H_2O$(31.85g, 254.47mmol, 35.00mL, 28% 순도, 5.80당량)의 용액에 THF(30mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카보닐 클로라이드(7g, 43.87mmol, 1당량)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS 는 출발 물질이 완전히 소비되었고 원하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL)로 희석하고 EtOAc(50mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 수율 5-플루오로피리딘-3-카복스아미드(6g, 42.39mmol, 96.6% 수율, 99.0% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0813] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H); ES-LCMS m/z 141.1 $[M+H]^+$.

[0814] 단계 3: **5-플루오로피리딘-3-카보니트릴**

[0815] 

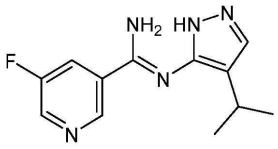
[0816] DCM(60mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카복스아미드(6g, 42.39mmol, 1당량) 및 TEA(6.43g, 63.59mmol, 8.85mL, 1.5당량)의 혼합물에 TFAA(13.36g, 63.59mmol, 8.85mL, 1.5당량)를 15℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA = 1/1, R_f = 0.89)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 신규 지점이 형성되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 24 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 30 mL/min에서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 5-플루오로피리딘-3-카보니트릴(4.7g, 36.57mmol, 86.3% 수율, 95.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

[0817] 8.82-8.71 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 1H);

[0818] ES-LCMS: 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[0819] 단계 4: **5-플루오로-*N*-(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘**

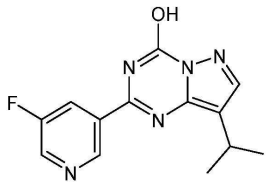
[0820] 

[0821] 크실렌(20mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카보니트릴(1.02g, 7.91mmol, 1당량) 및 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(880.27mg, 6.33mmol, 0.8당량)의 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, $AlMe_3$(2M, 4.75mL, 1.2당량)을 상기 혼합물에 한꺼번에 79℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. LC-MS는 원하는 MS의 16%가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 MeOH(20mL)에 의해 켄칭시키고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 30 mL/min에서 0~10% MeOH/DCM 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 5-플루오로-*N*-(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(600mg, 1.94mmol, 24.5% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H

[0822] NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 248.1 $[M+H]^+$.

[0823] 단계 5: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올**

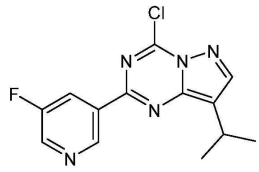
[0824] 

[0825] 1,4-디옥산(10mL) 및 THF(5mL) 중의 5-플루오로-*N*-(4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(100mg, 323.53 umol, 1당량)의 혼합물에 트리포스겐(33.60mg, 113.24 umol, 0.35당량)을 가한 다음, 혼합물을 15시간 동안 80℃에서 교반하였다. LC-MS는 원하는 MS의 57.5%가 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(88mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

[0826] δ ppm 8.90-8.85 (m, 2H), 8.18 (d, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.04 (d, J = 6.9, 13.7 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 274.3 $[M+H]^+$.

[0827] 단계 6: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**

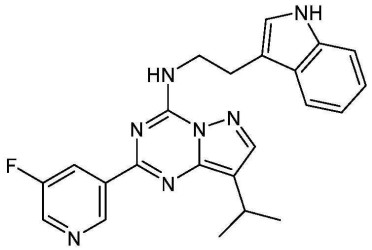
[0828] 

[0829] $POCl_3$(8.1g, 52.83mmol, 4.91mL, 164.04당량) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(88mg, 322.03μmol, 1당량)의 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득한 다음, DCM(20mL)으로 희석하고 DCM(20mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 30 mL/min에서의 0 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(15mg, 49.78 umol, 15.5% 수율, 96.8% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.35 (d, J = 6.7, 13.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 292.0, 294.0 $[M+H]^+$.

[0830]

[0831] 단계 7: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-16)**

[0832] 

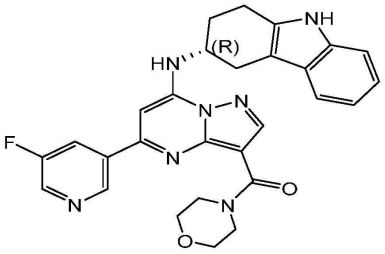
[0833] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(15mg, 49.78 umol, 1당량), DIEA(19.30mg, 149.33μmol, 26.01μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(9.57mg, 59.73 umol, 1.2당량)의 혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Kinetex XB-C18 150mm*30mm, 5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 17분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(6.17mg, 11.70 umol, 23.5% 수율, 99.5% 순도, 3HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 416.2 $[M+H]^+$.

[0834]

[0835] **실시예 23**

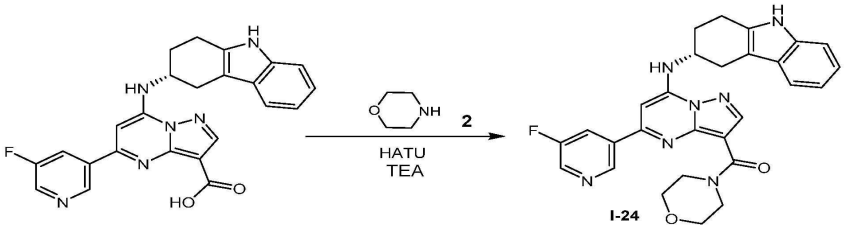
[0836] **I-24의 합성**



I-24

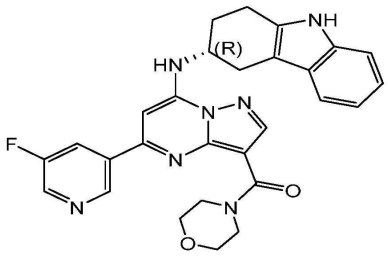
[0837]

[0838] 합성 반응식:



[0839]

[0840] 단계 1: **[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(I-24)**



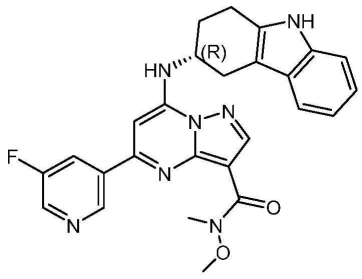
[0841]

[0842] DCM(3mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(25mg, 55.60 μmol, 1당량)의 용액에 HATU(31.71mg, 83.40 μmol, 1.5당량), TEA(11.25mg, 111.20 μmol, 15.48 uL, 2당량) 및 모르폴린(9.69mg, 111.20 μmol, 9.79 μL, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(30mL)을 가하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(8.45mg, 13.61 μmol, 24.4% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0843] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.80 (s, 8H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 512.3 $[M+H]^+$.

[0844] **실시예 24**

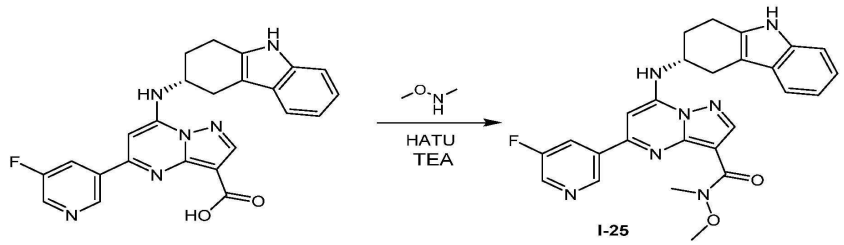
[0845] I-25의 합성



I-25

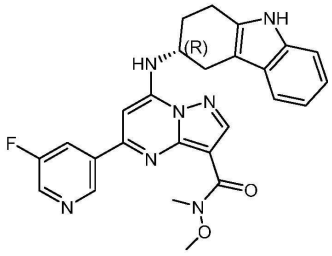
[0846]

[0847] 합성 반응식:



[0848]

[0849] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-메톡시-*N*-메틸-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(I-25)



[0850]

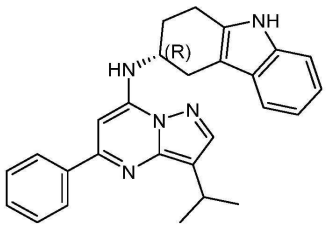
[0851] DCM(4mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(30mg, 63.06 μmol, 1당량)의 용액에 HATU(35.97mg, 94.59 μmol, 1.5당량), TEA(12.76mg, 126.12 μmol, 17.55 μL, 2당량) 및 *N*-메톡시메탄아민(12.30mg, 126.12 μmol, 2당량, HCl)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(30mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-메톡시-*N*-메틸-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(15.98mg, 26.86 μmol, 42.6% 수율, 100% 순도, 3HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.18-2.95 (m, 4H), 2.37 (dd, J = 5.6, 10.2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 486.2 $[M+H]^+$.

[0852]

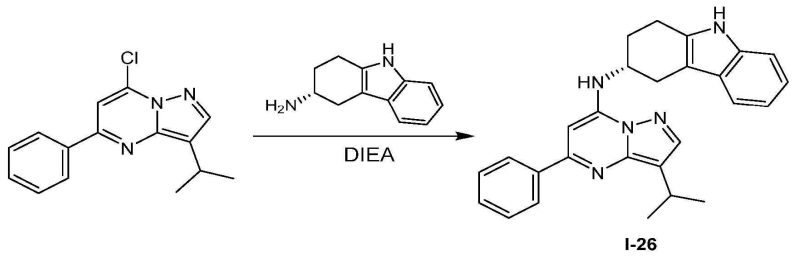
[0853] 실시예 25

[0854] **I-26의 합성**



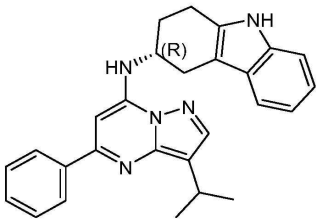
[0855] **I-26**

[0856] 합성 반응식:



[0857] **I-26**

[0858] 단계 1: **(3*R*)-*N*-(3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-26)**



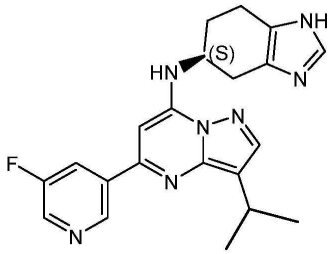
[0859]

[0860] *i*-PrOH(2mL) 중의 7-클로로-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 218.15μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(44.69mg, 239.96μmol, 1.1당량), DIEA(84.58mg, 654.44μmol, 113.99μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-(3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(45.09mg, 91.19μmol, 41.8% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0861] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.68-7.50 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.16-2.90 (m, 3H), 2.53-2.07 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 422.2 $[M+H]^+$.

[0862] **실시예 26**

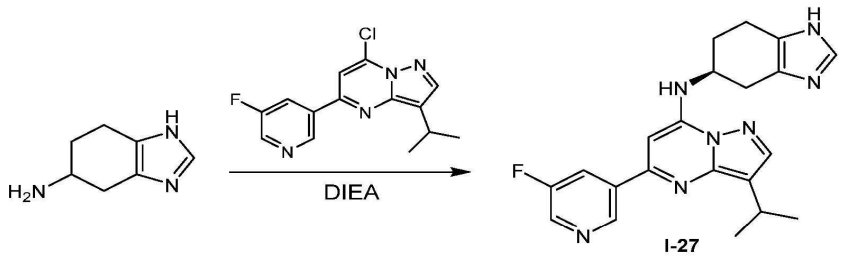
[0863] I-27a의 합성



I-27a

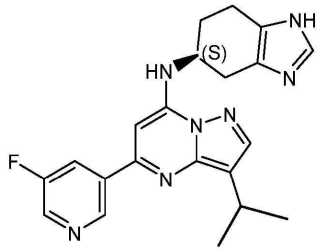
[0864]

[0865] 합성 반응식:



[0866]

[0867] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-27)



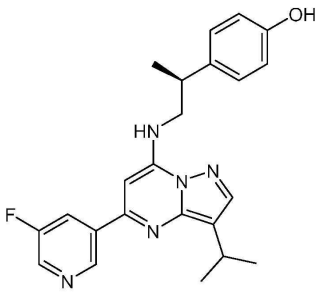
[0868]

[0869] *i*-PrOH(3mL) 중의 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-벤즈이미다졸-5-아민(62mg, 451.95μmol, 1당량),7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(145.99mg, 451.95μmol, 1당량) 및 DIEA(175.24mg, 1.36mmol, 236.17μL, 3당량)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/0 내지 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압하에 건조시켰다. 잔기를 분취용 SFC(컬럼: AD (250 mm*30mm, 5μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 35% 내지 35%, min)에 의해 정제하여 피크 1(Rt = 5.226) 및 피크 2(Rt = 5.531)를 수득하였다. 피크 1을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-벤즈이미다졸-5-일]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(25.12mg, 50.16μmol, 11.1% 수율, 100.0% 순도, 3HCl) (Rt = 5.226, $[\alpha]^{25.5}_{D}$ = -18.573(MeOH 중 0.105 g/100mL, ee% = 97.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0870] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[0871] 실시예 27

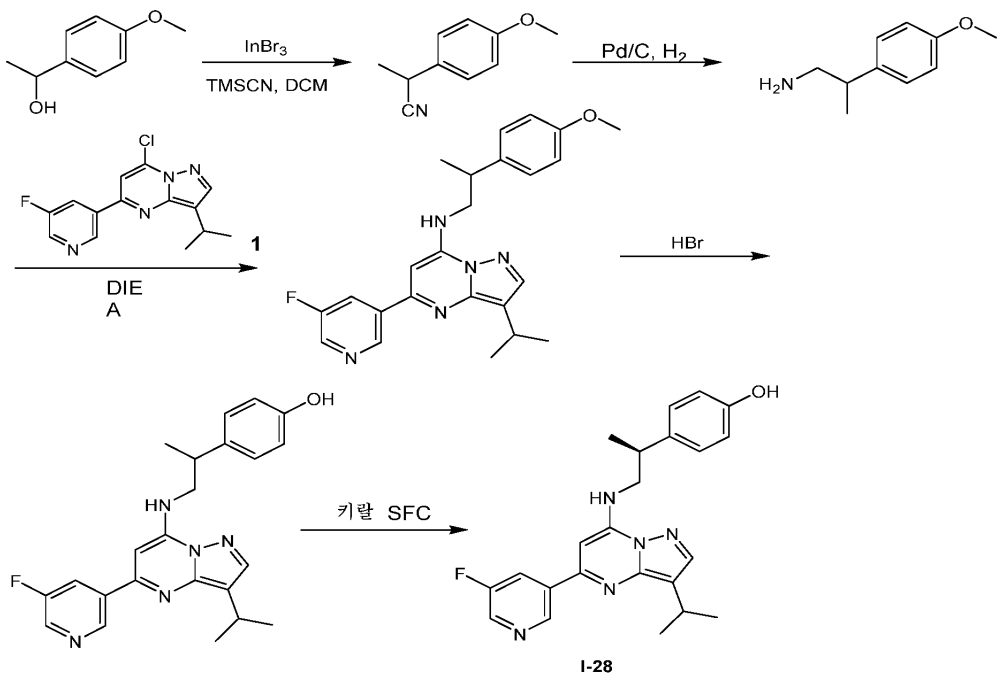
[0872] I-28a의 합성



I-28a

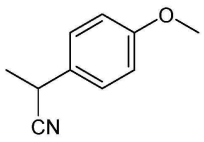
[0873]

[0874] 합성 반응식:



[0875]

[0876] 단계 1: 2-(4-메톡시페닐)프로판니트릴

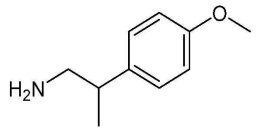


[0877]

[0878] DCM(10mL) 중의 1-(4-메톡시페닐)에탄올(2g, 13.14mmol, 1당량)의 교반된 용액에 DCM(10mL) 중의 TMSCN(2.61g, 26.28mmol, 3.29mL, 2당량) 및 트리브로모인디간(465.90mg, 1.31mmol, 0.1당량)의 용액을 30분에 걸쳐서 적가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 30℃에서 15분 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55)는 원하는 화합물이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 2-(4-메톡시페닐)프로판니트릴(1g, 5.58mmol, 42.5% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0879] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.27 (s, 2H), 6.97-6.86 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 1.63 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

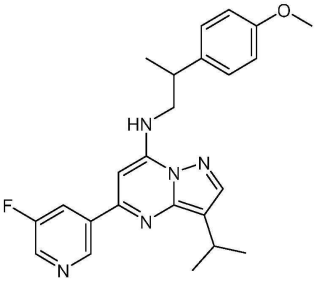
[0880] 단계 2: **2-(4-메톡시페닐)프로판-1-아민**

[0881] 

[0882] MeOH(40mL) 중의 2-(4-메톡시페닐)프로판니트릴(800mg, 4.47mmol, 1당량)의 용액에 라니-Ni(0.5g)을 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하고, 혼합물을 30℃에서 5시간 동안 H_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.10)는 반응물 1이 거의 소비되고 하나의 신규 지점이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 내지 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 2-(4-메톡시페닐)프로판-1-아민(710mg, 3.87mmol, 86.6% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0883] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 166.1 $[M+H]^+$.

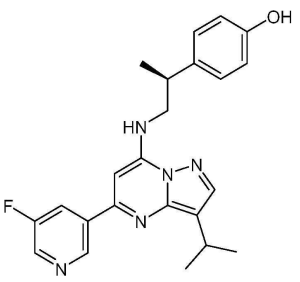
[0884] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(4-메톡시페닐)프로필]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민**

[0885] 

[0886] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(250mg, 773.93 μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(300.07mg, 2.32mmol, 404.41 μL, 3.0당량) 및 2-(4-메톡시페닐)프로판-1-아민(200mg, 1.09mmol, 1.41당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(4-메톡시페닐)프로필]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(300mg, 715.15 μmol, 92.4% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0887] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$.

[0888] 단계 4: **4-[(1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]-1-메틸-에틸]페놀(I-28)**

[0889] 

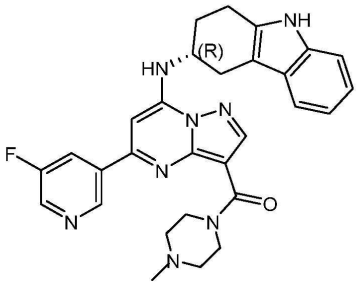
[0890] 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(4-메톡시페닐)프로필]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(290.00mg,

691.31μmol, 1당량)을 HBr(25mL, 수중 60%) 내로 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하였다. 상기 화합물을 SFC(조건: 컬럼: OJ(250mm x 30mm,5μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 25% 내지 25%, min)에 의해 분리하였다. 분리한 후 용액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건;컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 4-[(1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]-1-메틸-에틸]페놀(26.29mg, 54.96μmol, 7.9% 수율, 100.0% 순도, 2HCl 염(R_t = 4.768분, ee% = 100.0 및 $[\alpha]_D^{25}$ = +81.522(MeOH, c = 0.104 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

[0891] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81-8.79 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, *J* = 2.5, 6.9 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

[0892] **실시예 28**

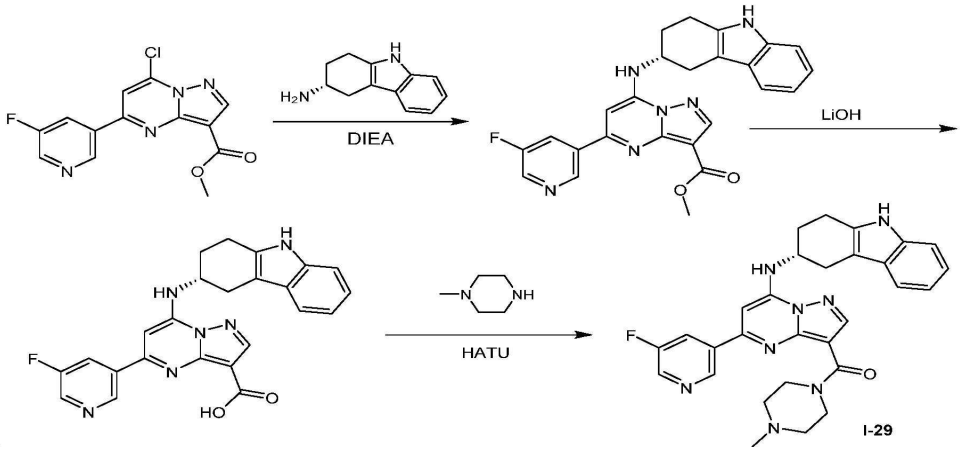
[0893] **I-29의 합성**



I-29

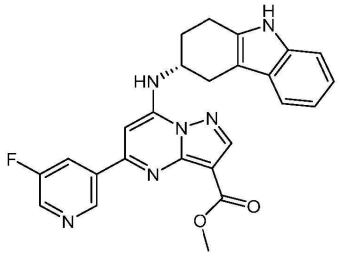
[0894]

[0895] **합성 반응식:**



[0896]

[0897] 단계 1: **메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트**



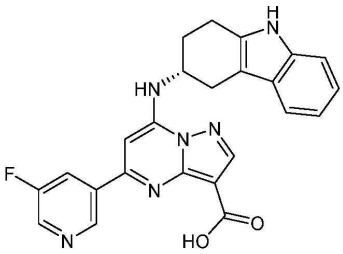
[0898]

[0899] *i*-PrOH(20mL) 중의 메틸 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(300mg, 929.31μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(360.32mg, 2.79mmol, 485.61μL, 3당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(190.39mg, 1.02mmol, 1.1당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(80mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 생성물 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(270mg, 561.92μmol, 60.4% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
9.09 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37-8.25 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 4.5, 15.3 Hz, 1H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 457.2 $[M+H]^+$.

[0900]

[0901] 단계 2: **메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트**



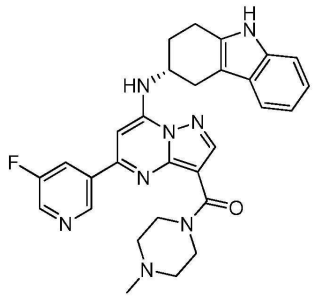
[0902]

[0903] H_2O(4mL), MeOH(2mL) 및 THF(2mL) 중의 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(220mg, 457.86μmol, 1당량)의 용액에 LiOH·H_2O(275.60mg, 6.57mmol, 14.34당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 잔기를 물(30mL)에 용해시키고, pH를 1N HCl에 의해 6으로 조정한 다음, EtOAc(40mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 잔기를 감압 하에 농축시켜 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(150mg, 315.29μmol, 68.8% 수율, 93.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.59-8.50 (m, 2H), 8.49-8.40 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06-6.87 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 443.1 $[M+H]^+$.

[0904]

[0905] 단계 3: **[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (I-29)**



[0906]

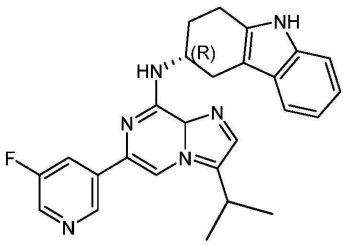
[0907] DCM(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(50mg, 105.10 μmol, 1당량)의 용액에 HATU(59.94mg, 157.65 μmol, 1.5당량) 및 TEA(21.27mg, 210.20 μmol, 29.26 μL, 2당량) 및 1-메틸피페라진(15.79mg, 157.65 μmol, 17.49 μL, 1.5당량)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(20mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 10% 내지 40%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 수율 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-(4-메틸피페라진-1-일)메타논(24.27mg, 36.20 μmol, 34.4% 수율, 100% 순도, 4HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
9.41 (s, 1H), 9.01-8.88 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.79-4.51 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 5H), 2.43-2.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 525.3 $[M+H]^+$.

[0908]

[0909] **실시예 29**

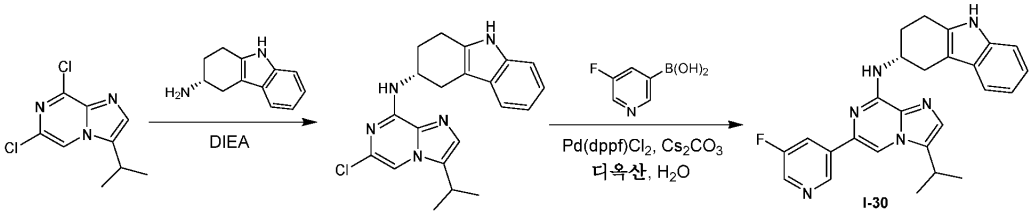
[0910] **I-30의 합성**



I-30

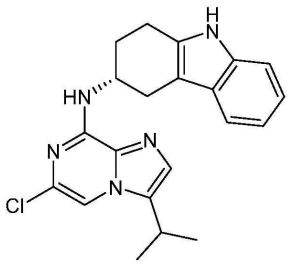
[0911]

[0912] **합성 반응식:**



[0913]

[0914] 단계 1: **(3*R*)-*N*-(6-클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



[0915]

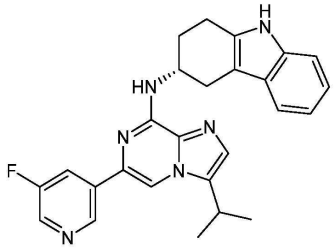
[0916] *i*-PrOH(5mL) 중의 6,8-디클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진(45mg, 195.57μmol, 1당량) 및 (3R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(38.25mg, 205.35μmol, 1.05당량)의 용액에 DIEA(75.83mg, 586.72μmol, 102.20μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 55%가 남아 있고 원하는 화합물의 5%가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 34%가 남아 있고 원하는 화합물의 30%가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 21%가 남아 있고 원하는 화합물의 53%가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45) 상에서 정제하여 생성물 (3*R*)-*N*-(6-클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60mg, 157.94μmol, 80.8% 수율, 100.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.29 (dd, J = 5.4, 16.0 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 6.9, 15.1 Hz, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 380.2 $[M+H]^+$.

[0917]

[0918] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(I-30)**



[0919]

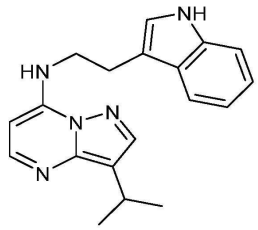
[0920] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 (3*R*)-*N*-(6-클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60mg, 157.94μmol, 1당량) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(44.51mg, 315.89μmol, 2.0당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(11.56mg, 15.79μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(154.38mg, 473.83μmol, 3.0당량)을 가하였다. 밀봉된 튜브를 N_2로 3분 동안 퍼징하고 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분; 컬럼: Gemini 150*25 5um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분)에 의해 2회 정제한 다음, 동결건조시켜 화합물 (3*R*)-*N*-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(26.85mg, 60.59μmol, 38.4% 수율, 99.4% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (td, J = 2.2, 10.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 7.2, 15.1 Hz, 1H), 2.35 (dt, J = 2.5, 6.4 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 441.3 $[M+H]^+$.

[0921]

[0922] **실시예 30**

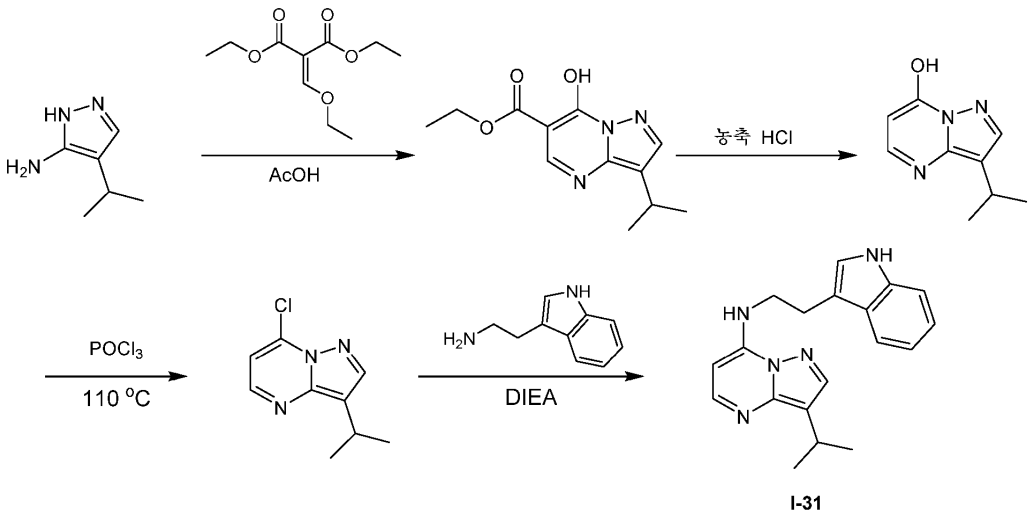
[0923] **I-31의 합성**



I-31

[0924]

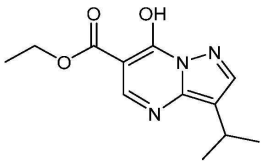
[0925] **합성 반응식:**



I-31

[0926]

[0927] 단계 1: **에틸 7-하이드록시-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트**



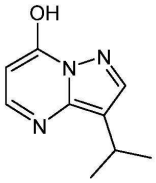
[0928]

[0929] AcOH(3mL) 중의 디에틸 2-(에톡시메틸렌)프로판디오에이트(621.89mg, 2.88mmol, 581.21μL, 1당량), 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(400mg, 2.88mmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 에탄올 및 석유 에테르로 세척하고 감압하에 건조시켜 에틸 7-하이드록시-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(700mg, 2.65mmol, 92.3% 수율, 94.5% 순도)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 250.2 $[M+H]^+$.

[0930]

[0931] 단계 2: **3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**



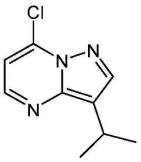
[0932]

[0933] H_2O(3mL) 중의 에틸 7-하이드록시-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실레이트(300mg, 1.20mmol, 1당량)의 용액에 염산(6.12g, 61.27mmol, 6mL, 36.5%, 50.90당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(200mg, 902.92 μmol, 75.0% 수율, 80.0% 순도)을 흑갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 178.1 $[M+H]^+$.

[0934]

[0935] 단계 3: **7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘**



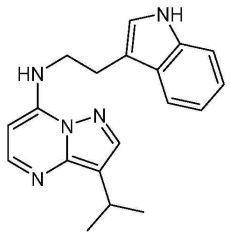
[0936]

[0937] $POCl_3$(88.6g, 577.83mmol, 53.70mL, 1023.93당량) 중의 3-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(100mg, 564.33 μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 얼음으로 희석한 다음, pH가 8이 될 때까지 $NaHCO_3$ 고체를 상기 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 511.12 μmol, 90.6% 수율)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 196.1 $[M+H]^+$

[0938]

[0939] 단계 4: ***N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-31)**



[0940]

[0941] *i*-PrOH(2mL) 중의 7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(75.20mg, 384.36 μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(73.90mg, 461.24 μmol, 1.2당량), DIEA(496.76mg, 3.84mmol, 669.49 μL, 10당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Synergi Max-RP C12 100*30 5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 수율 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(22.81mg, 54.77 μmol , 14.3% 수율, 94.2% 순도, 2HCl)을 황색 고체

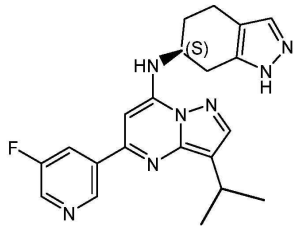
로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CD) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 320.0 $[M+H]^+$.

[0942]

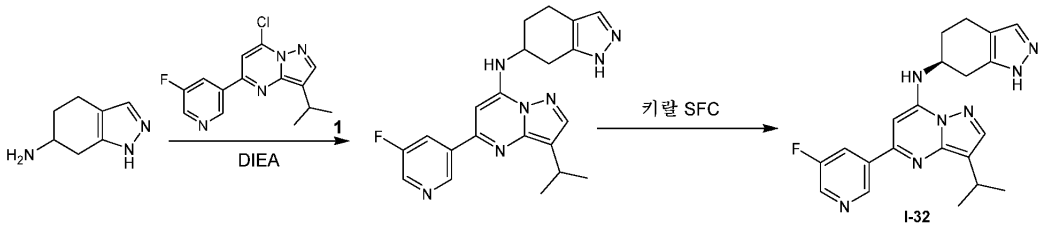
[0943] **실시예 31**

[0944] **I-32a의 합성**



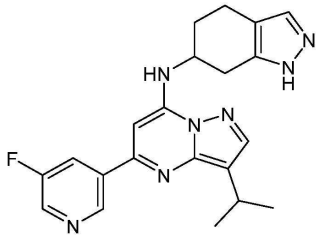
[0945] **I-32a**

[0946] **합성 반응식:**



[0947]

[0948] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**



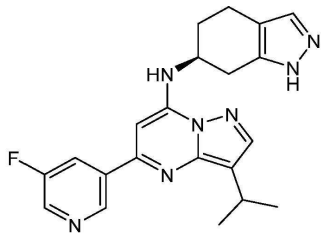
[0949]

[0950] *i*-PrOH(4mL) 중의 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-아민(40mg, 291.58μmol, 1당량), 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(84.77mg, 291.58μmol, 1당량), DIEA(376.85mg, 2.92mmol, 507.89μL, 10당량)의 용액을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, Rf = 0.5)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(90mg, 218.42μmol, 74.9% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.16 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (td, J = 2.2, 9.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.31-1.97 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 492.2 $[M+H]^+$.

[0951]

[0952] 단계 2: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(6*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-32)**



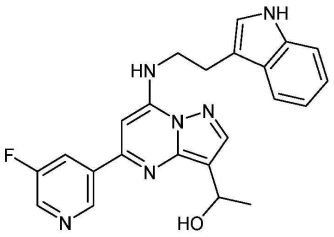
[0953]

[0954] 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(130mg, 327.45μmol, 1당량)을 SFC(컬럼: OD (250mm*30mm,5㎛); 이동상: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 45% 내지 45%, min)에 의해 분리하여 피크 1(t_R = 1.465분) 및 피크 2(t_R = 1.687분)를 수득하였다. 반응 혼합물(피크 1)을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(6*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-6-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(39.42mg, 76.66μmol, 23.4% 수율, 97.4% 순도, 3HCl)(EE = 99.3%, t_R = 1.465분), $[\alpha]^{26}_D$ = -27.146, C = 0.106 g/100mL, MeOH)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0955] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.50 (dd, J = 5.3, 16.5 Hz, 1H), 3.39 (m J = 6.8 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 4.4, 7.9 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[0956] **실시예 32**

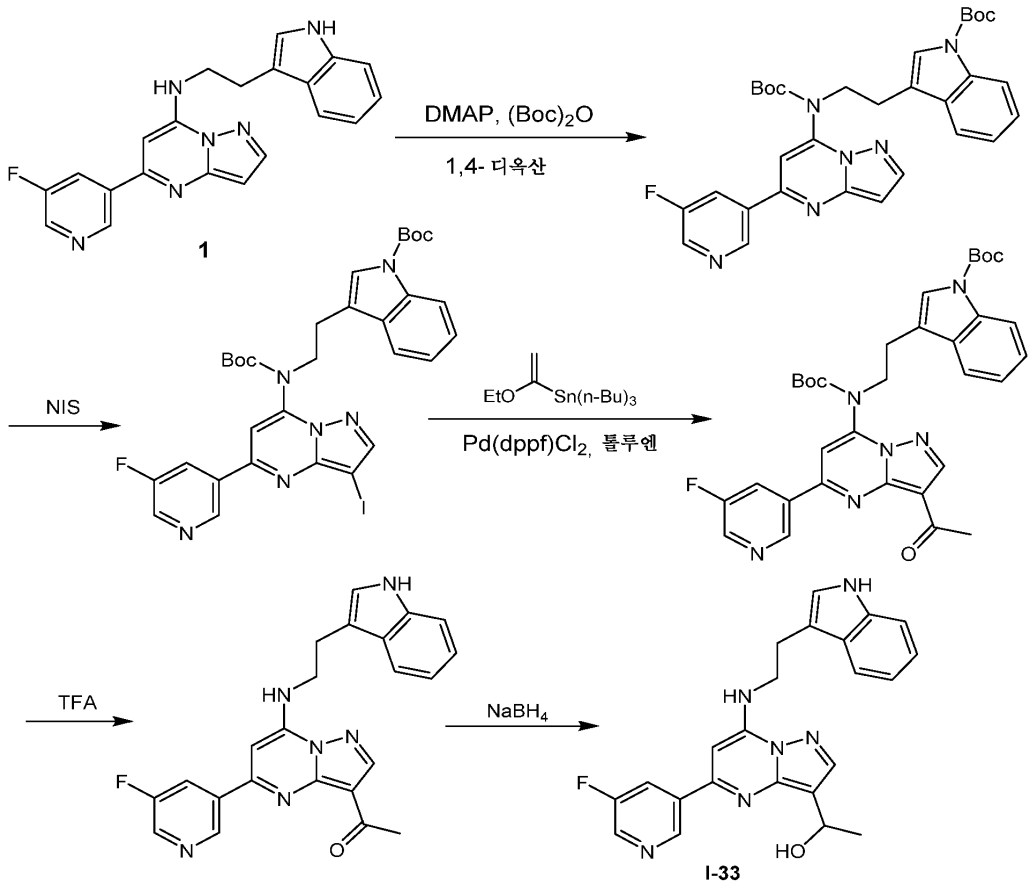
[0957] **I-33의 합성**



I-33

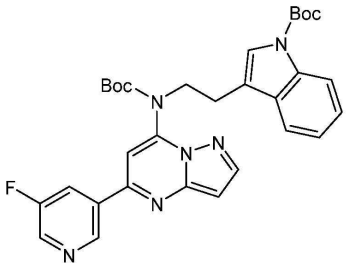
[0958]

[0959] **합성 반응식:**



[0960]

[0961] 단계 1: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로 [1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



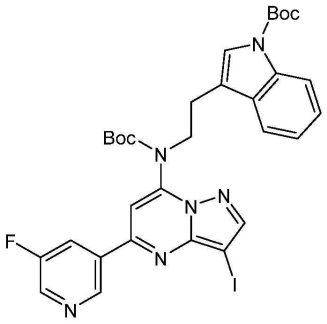
[0962]

[0963] 1,4-디옥산(30mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(650mg, 1.75mmol, 1당량)의 용액에 DMAP(639.72mg, 5.24mmol, 3당량) 및 $(Boc)_2O$(1.14g, 5.24mmol, 1.20mL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 화합물 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(575mg, 985.06μmol, 56.4% 수율, 98.1% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 9H);

[0964] ES-LCMS m/z 573.3 $[M+H]^+$.

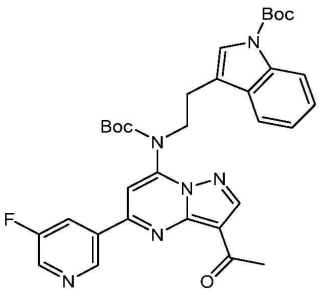
[0965] 단계 2: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-*a*] 피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**

[0966] 

[0967] DCM(10mL) 및 MeCN(10mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(250mg, 428.29μmol, 1당량) 및 NIS (192.72mg, 856.58μmol, 2당량)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.40)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 수성 $Na_2S_2O_3$(10mL)으로 켄칭하고 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압하에 농축 건조시켜 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(280mg, 400.84μmol, 93.6% 수율, 100.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0968] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 699.2 $[M+H]^+$.

[0969] 단계 3: **3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일] -3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**

[0970] 

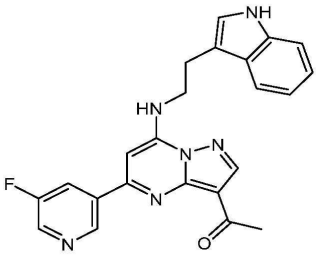
[0971] 톨루엔(2mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(150mg, 214.74μmol, 1당량), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난(310.21mg, 858.95μmol, 289.92μL, 4당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(31.43mg, 42.95μmol, 0.2당량)의 혼합물을 N_2로 2분 동안 버블링시킨 다음, 밀봉하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 하에(1bar) 100℃에서 2시간 동안 조사하였다. 상기 혼합물에 수성 KF(10mL, 1 g/10mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.20)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획을 감압 하에 농축 건조시켜 3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(80mg, 124.17μmol, 57.8% 수율, 95.4% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 615.3 $[M+H]^+$.

[0972]

[0973] 단계 4: **1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]에타논**



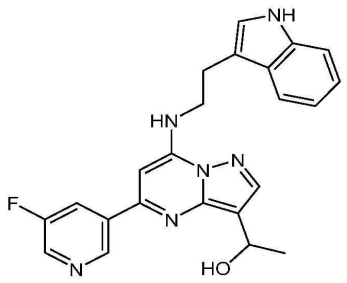
[0974]

[0975] DCM(9mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(80mg, 124.17 μmol, 1당량) 및 TFA(4.62g, 40.52mmol, 3mL, 326.32당량)의 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 30℃에서 농축시켜 건조시켰다. 잔기를 물(10mL)에 용해시키고, pH = 8이 될 때까지 포화 수성 $NaHCO_3$으로 염기성화시키고 EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축 건조시켜 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]에타논(50mg, 101.34 μmol, 81.6% 수율, 84.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H); ES-LCMS m/z 415.1 $[M+H]^+$.

[0976]

[0977] 단계 5: **1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]에탄올(I-33)**



[0978]

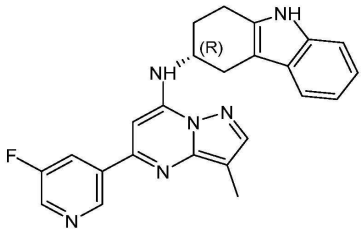
[0979] MeOH(5mL) 중의 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]에타논(50mg, 101.34 μmol, 1당량)의 용액에 $NaBH_4$(38.34mg, 1.01mmol, 10당량)를 가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(10mL)로 켄칭시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc(15mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 36% 내지 66%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]에탄올(3.29mg, 7.90 μmol, 7.8% 수율, 100.0% 순도)을 백색 고체로서

수득하였다.

[0980] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 417.2 $[M+H]^+$.

[0981] **실시예 33**

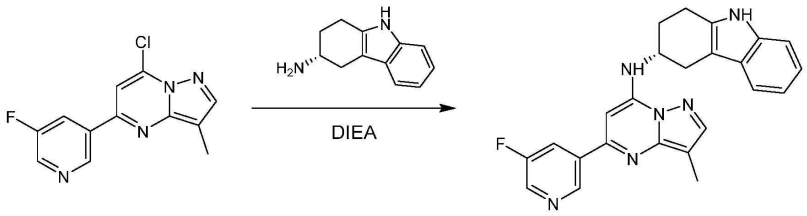
[0982] **I-34의 합성**



I-34

[0983]

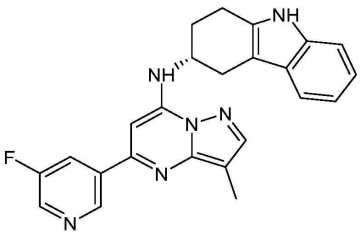
[0984] **합성 반응식:**



I-34

[0985]

[0986] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-34)**



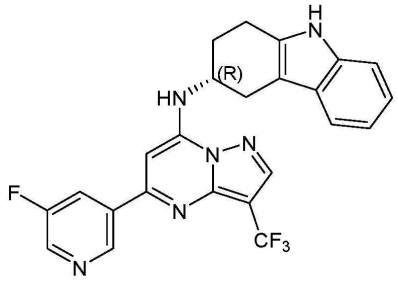
[0987]

[0988] *i*-PrOH(2mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(50mg, 171.13 μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(31.87mg, 171.13 μmol, 1당량) 및 DIEA(22.12mg, 171.13 μmol, 29.81 μL, 1당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Synergi Max-RP C12 100*30 5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 70%, 12분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(29.03mg, 55.63 μmol, 32.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0989] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (td, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 413.2 $[M+H]^+$.

[0990] 실시예 34

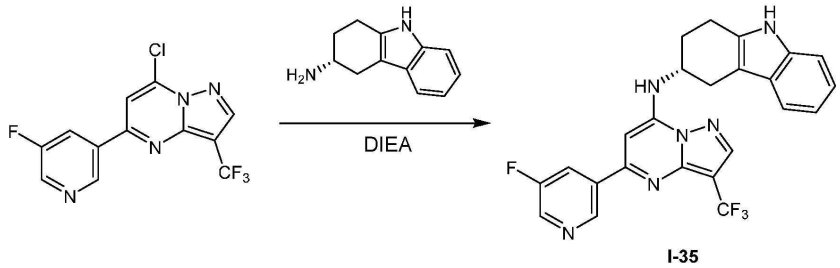
[0991] I-35의 합성



I-35

[0992]

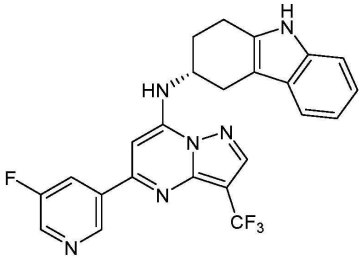
[0993] 합성 반응식:



I-35

[0994]

[0995] 단계 1: (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-35)



[0996]

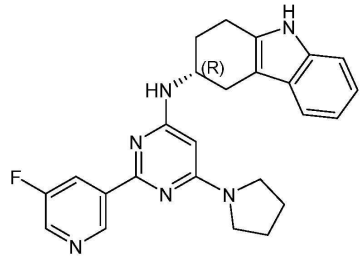
[0997] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘(35mg, 102.58μmol, 1당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(21.02mg, 112.83μmol, 1.1당량)의 용액에 DIEA(39.77mg, 307.73μmol, 53.60μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(28.79mg, 49.45μmol, 48.2% 수율, 98.9% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.87-8.79 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 467.2 $[M+H]^+$.

[0998]

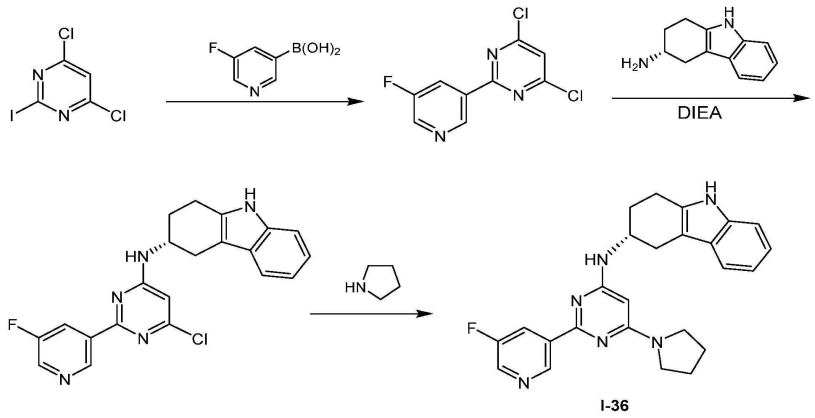
[0999] 실시예 35

[1000] I-36의 합성



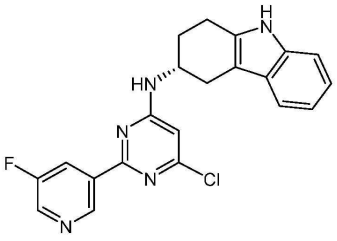
[1001] I-36

[1002] 합성 반응식:



[1003]

[1004] 단계 1: (3*R*)-*N*-[6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민

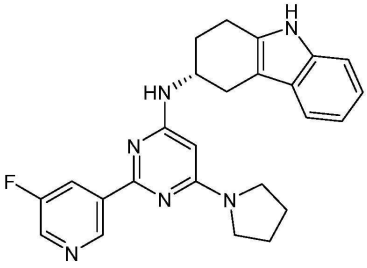


[1005]

[1006] *i*-PrOH(3mL) 중의 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(100mg, 389.26μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(79.75mg, 428.19μmol, 1.1당량), DIEA(150.93mg, 1.17mmol, 203.41μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, Rf =0.4)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(130mg, 320.18μmol, 82.3% 수율, 97.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1007] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.04-2.74 (m, 4H), 2.23 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 394.1 $[M+H]^+$.

[1008] 단계 2: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-36)



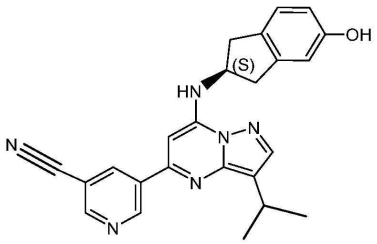
[1009]

[1010] (3*R*)-*N*-[6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60mg, 147.77μmol, 1당량) 및 피롤리딘(727.50mg, 10.23mmol, 853.87μL, 69.22당량)을 *i*-PrOH(2mL) 중에서 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 135℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.07mg, 78.06μmol, 52.8% 수율, 99.8% 순도, 3HCl)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1011] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.67-8.48 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.10 (dd, *J* = 4.6, 15.0 Hz, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

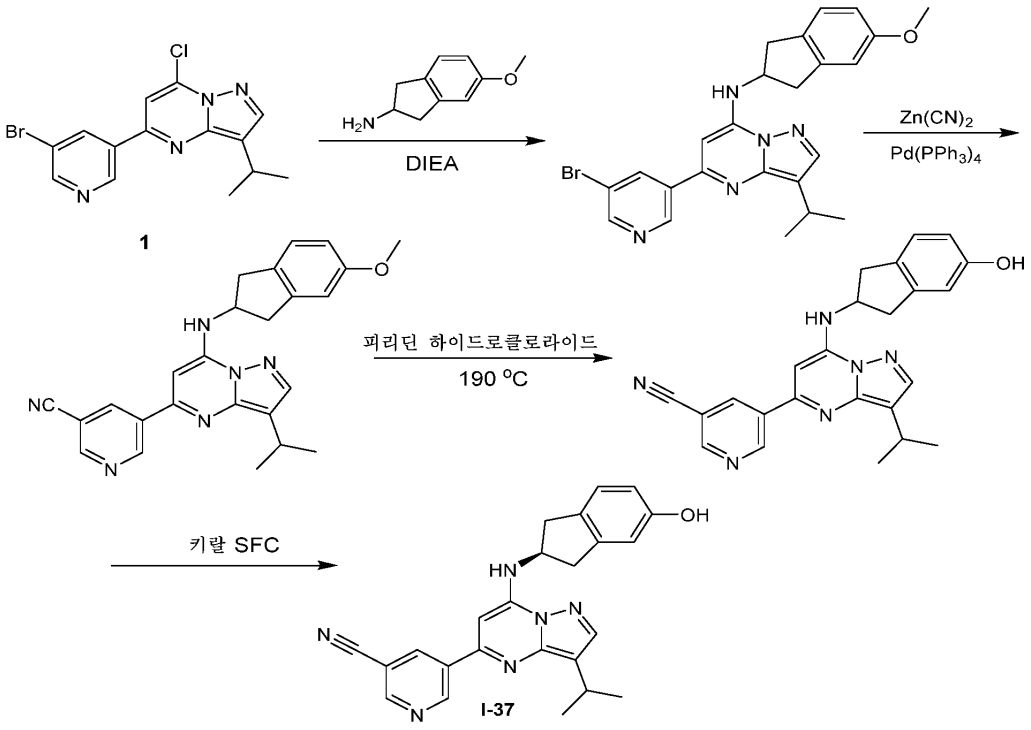
[1012] **실시예 36**

[1013] **I-37a의 합성**



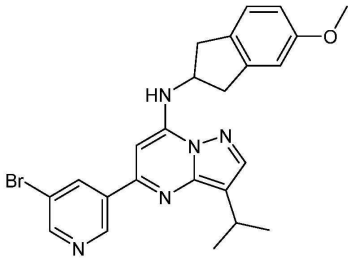
[1014] **I-37a**

[1015] **합성 반응식**:



[1016]

[1017] 단계 1: **5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**

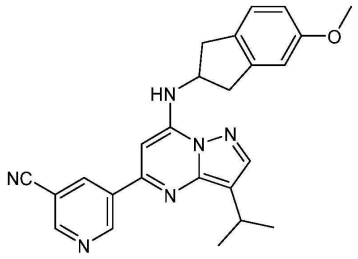


[1018]

[1019] *i*-PrOH(5mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100.00mg, 264.48μmol, 1당량)의 용액에 5-메톡시인단-2-아민(52.81mg, 264.48μmol, 1당량, HCl) 및 DIEA(341.82mg, 2.64mmol, 460.67μL, 10당량)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.31)에 의해 정제하여 5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(120mg, 250.84μmol, 94.8% 수율, 100% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1020] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 478.1, 480.1 $[M+H]^+$.

[1021] 단계 2: **5-[3-이소프로필-7-[(5-메톡시인단-2-일)아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴**



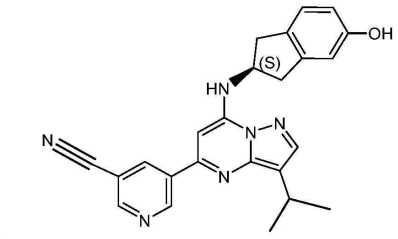
[1022]

[1023] DMF(6mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(120.0mg, 250.84 μmol, 1당량)의 용액에 $Zn(CN)_2$(117.83mg, 1.00mmol, 4당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(57.97mg, 50.17 μmol, 0.2당량)를 N_2 하에 가하였다. 상기 혼합물을 85℃에서 32시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 5-[3-이소프로필-7-[(5-메톡시인단-2-일)아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(80mg, 188.46 μmol, 75.1% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

[1024]

[1025] 단계 3: **5-[7-[[(2*S*)-5-하이드록시인단-2-일]아미노]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(I-37)**



[1026]

[1027] 5-[3-이소프로필-7-[(5-메톡시인단-2-일)아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(35.00mg, 74.21 μmol, 1당량) 및 피리딘;하이드로클로라이드(428.76mg, 3.71mmol, 50당량)의 혼합물을 190℃에서 1시간 동안 N_2 하에 반응 혼합물을 *포화 수성* $NaHCO_3$(20mL)를 서서히 첨가함으로써 켄칭시킨 다음, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.53)에 의해 정제하여 5-[7-[(5-하이드록시인단-2-일)아미노]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(15mg, 34.20 μmol, 46.0% 수율, 93.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다(주의: 2개의 뱃치로부터 총 80mg의 목적물을 SFC 분리에 사용하였다). 라세메이트를 키랄성 SFC(AD (250mm x 30mm, 10 μm); 이동상: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 55% 내지 55%, min; 피크 1(R_t = 1.817) 및 피크 2(R_t = 2.477))에 의해 분리하였다. 상기 용액을 분리 후 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-[7-[[(2*S*)-5-하이드록시인단-2-일]아미노]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(19.05mg, 39.41 μmol, 22.7% 수율, 100% 순도, 2HCl) (EE=100%, R_t = 1.817분, $[\alpha]^{26}_D$ = 3.608(c = 1.03mg/mL, MeOH))을 황색 고체로서 수

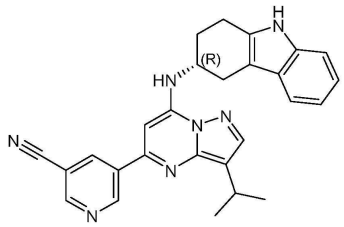
득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 411.2 $[M+H]^+$.

[1028]

[1029] **실시예 37**

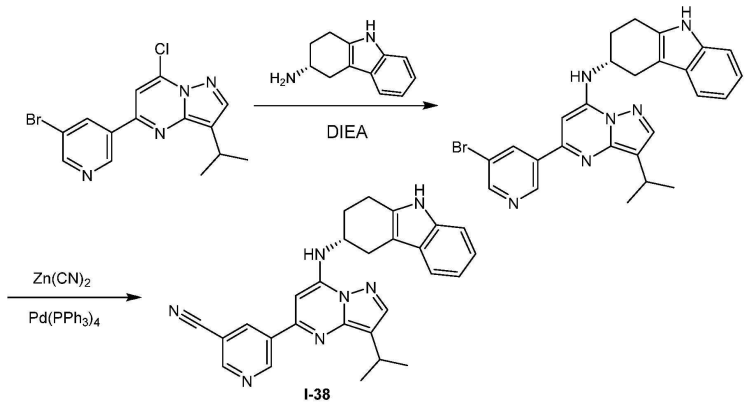
[1030] **I-38의 합성**



I-38

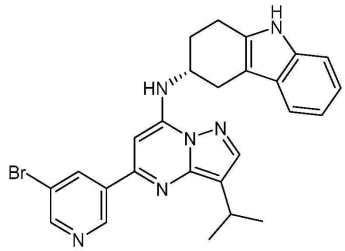
[1031]

[1032] **합성 반응식**:



[1033]

[1034] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



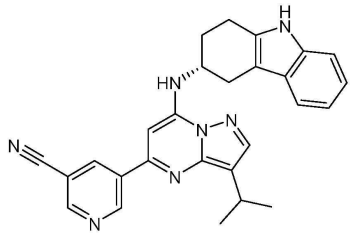
[1035]

[1036] *i*-PrOH(10mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(150mg, 396.73μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(77.59mg, 416.56μmol, 1.05당량) 및 DIEA(153.82mg, 1.19mmol, 207.31μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34) 상에서 정제하여 (3*R*)-*N*-[5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(150mg, 296.16μmol, 74.6% 수율, 99.0% 순도)을 녹색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.58 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 3H), 2.44-2.23 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 501.1, 503.1 $[M+H]^+$.

[1037]

[1038] 단계 2: **5-[3-이소프로필-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(I-38)**



[1039]

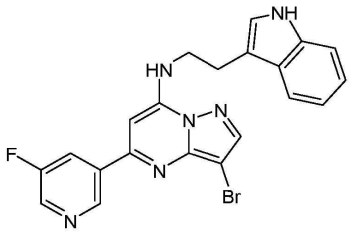
[1040] DMF(5mL) 중의 (3*R*)-*N*-[5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(80mg, 157.95μmol, 1당량), $Pd(PPh_3)_4$(73.01mg, 63.18μmol, 0.4당량) 및 $Zn(CN)_2$(74.19mg, 631.81μmol, 4당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 85℃에서 19시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(80mL)을 가하고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하여 잔기로 농축시키고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 70% 내지 100%, 10분)에 의해 정제하여 생성물 5-[3-이소프로필-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(11.7mg, 26.14μmol, 16.6% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08-9.01 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 448.2 $[M+H]^+$.

[1041]

[1042] **실시예 38**

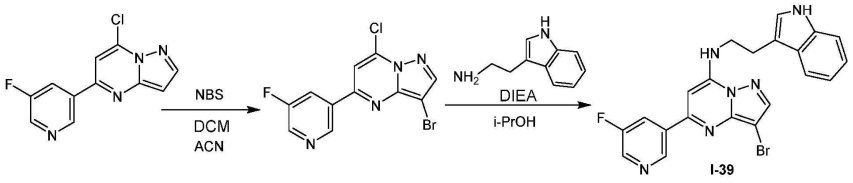
[1043] **I-39의 합성**



I-39

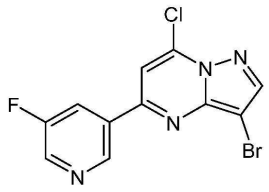
[1044]

[1045] **합성 반응식:**



[1046]

[1047] 단계 1: **3-브로모-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘**



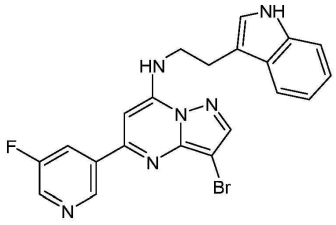
[1048]

[1049] DCM(2mL) 및 ACN(4mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 168.39 μmol, 1당량)의 용액에 NBS(32.97mg, 185.23 μmol, 1.1당량)를 가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-브로모-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(55.16mg, 168.41 μmol, 100.0% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H),

[1050] 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.43-8.19 (m, 2H), 7.51 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 327.0, 329.0 $[M+H]^+$.

[1051] 단계 2: **3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-39)**



[1052]

[1053] *i*-PrOH(4mL) 중의 3-브로모-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(55.16mg, 168.41 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(65.30mg, 505.22 μmol, 88.00 μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(53.96mg, 336.81 μmol, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150x25x5 v; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(65mg, 115.93 μmol, 68.8% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

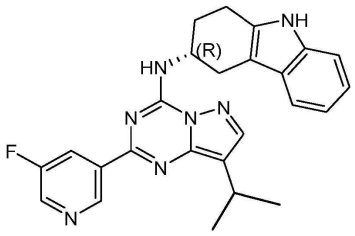
^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.9

[1054] Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 451.1, 453.1 $[M+H]^+$.

[1055] **실시예 39**

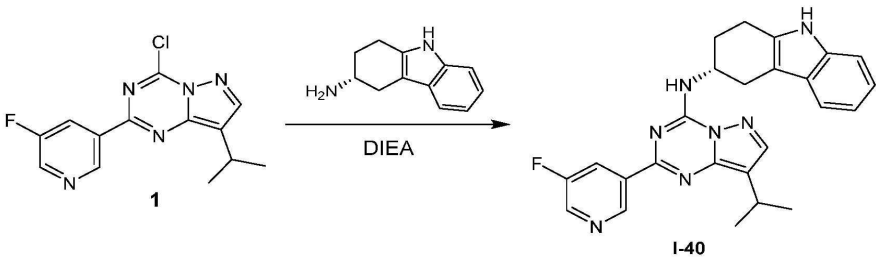
[1056] **I-40의 합성**



I-40

[1057]

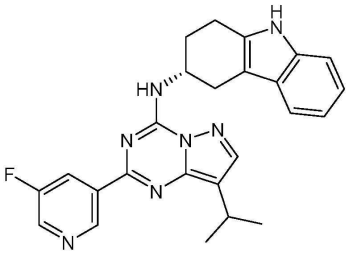
[1058] **합성 반응식:**



1 I-40

[1059]

[1060] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-40)**



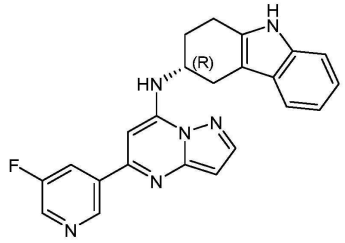
[1061]

[1062] *i*-PrOH(4mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(60.00mg, 205.68μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.14mg, 226.25μmol, 1.1당량), DIEA(79.75mg, 617.05μmol, 107.48μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70% 내지 100%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.07mg, 75.45μmol, 36.7% 수율, 98.8% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1063] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12-7.92 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.18-2.79 (m, 3H), 2.44-2.21 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.2 $[M+H]^+$.

[1064] **실시예 40**

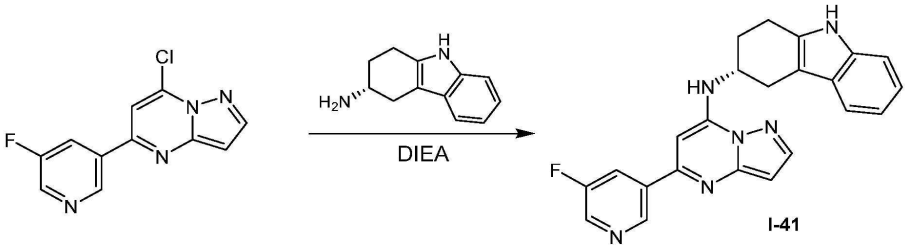
[1065] I-41의 합성



I-41

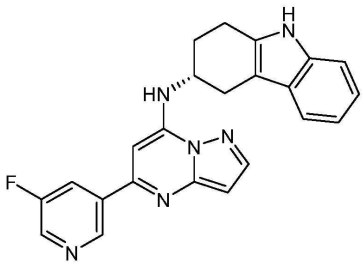
[1066]

[1067] 합성 반응식:



[1068]

[1069] 단계 1: (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-41)



[1070]

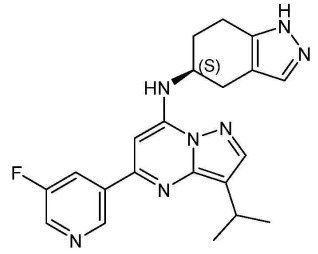
[1071] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(50mg, 166.91μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(64.71mg, 500.72μmol, 87.21μL, 3.0당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(37.30mg, 200.29μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 38% 내지 68%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(61.30mg, 120.71μmol, 72.3% 수율, 100.0% 순도, 3 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 339.2 $[M+H]^+$.

[1072]

[1073] 실시예 41

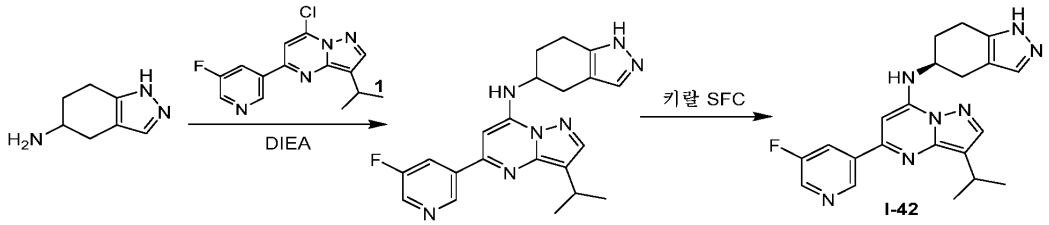
[1074] I-42a의 합성



I-42a

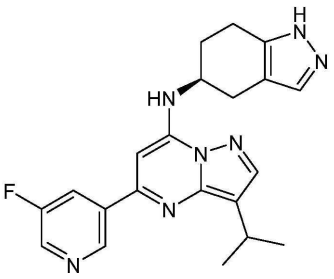
[1075]

[1076] 합성 반응식:



[1077]

[1078] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-42)



[1079]

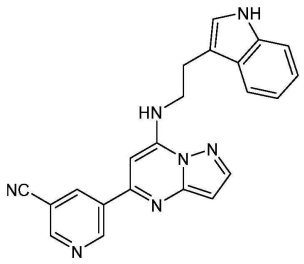
[1080] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 206.38μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(266.73mg, 2.06mmol, 359.47μL, 10당량) 및 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-5-아민(43.36mg, 206.38μmol, 1당량, 2HCl)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.16)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. 생성물을 키랄 SFC(AD (250mmx30mm, 5μm); 이동상: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 35% 내지 35%, min; 피크 1(R_t = 5.512) 및 피크 2(R_t = 6.038))에 의해 분리하였다. 상기 용액을 분리 후 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인다졸-5-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(29.07mg, 58.0μmol, 24.1% 수율, 100% 순도, 3HCl)(EE=94.6%, R_t = 5.512분, $[\alpha]_D^{26}$ = -18.785(c 1.05mg/mL, MeOH))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (td, J = 2.2, 9.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 5.2, 15.3 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 9.6, 15.3 Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[1081]

[1082] 실시예 42

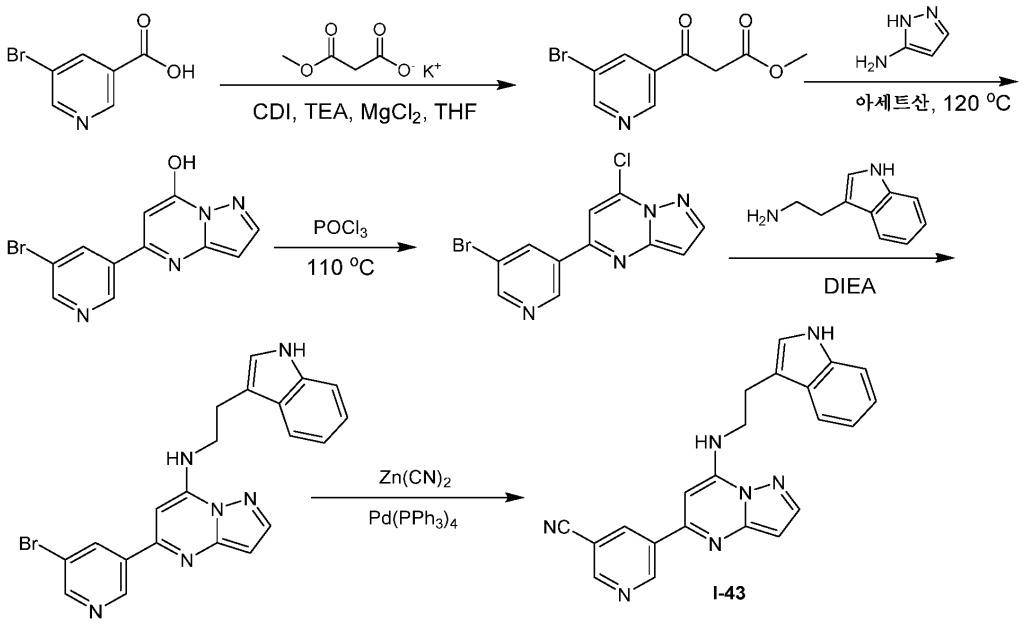
[1083] **I-43의 합성**



I-43

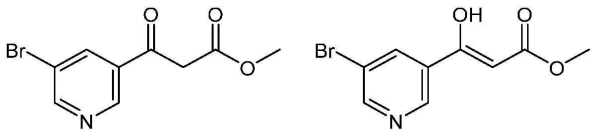
[1084]

[1085] **합성 반응식:**



[1086]

[1087] 단계 1: **메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트 및 메틸 (*Z*)-3-(5-브로모-3-피리딜)-3-하이드록시-프로프-2-에노에이트**

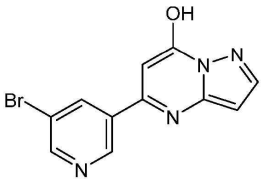


[1088]

[1089] THF(100mL) 중의 5-브로모피리딘-3-카복실산(5g, 24.75mmol, 1당량) 및 TEA(2.50g, 24.75mmol, 3.45mL, 1당량)의 혼합물에 CDI(6.02g, 37.13mmol, 1.5당량)를 30℃에서 N_2하에 한꺼번에 가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 칼륨;3-메톡시-3-옥소-프로파노에이트(7.73g, 49.50mmol, 2당량) 및 $MgCl_2$ (4.71g, 49.50mmol, 2당량)를 가하고, 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 3 *N* HCl을 사용하여 pH를 5 내지 6으로 조정하고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.47)에 의해 정제하여 메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(1.85g, 6.45mmol, 26.1% 수율, 90.0% 순도) 및 메틸 (*Z*)-3-(5-브로모-3-피리딜)-3-하이드록시-프로프-2-에노에이트(1.85g, 6.45mmol, 26.1% 수율, 90.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1090] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.46 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90-8.87 (m, 2H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 258.0, 260.0 $[M+H]^+$.

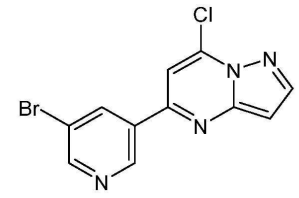
[1091] 단계 2: **5-(5-브로모-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[1092] 

[1093] AcOH(5mL) 중의 메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(1.11g, 3.87mmol, 1당량) 및 1H-피라졸-5-아민(386.37mg, 4.65mmol, 1.2당량)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-브로모-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1g, 3.44mmol, 88.7% 수율, 미정제 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1094] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 10.31 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.25-6.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 293.0, 295.0 $[M+H]^+$.

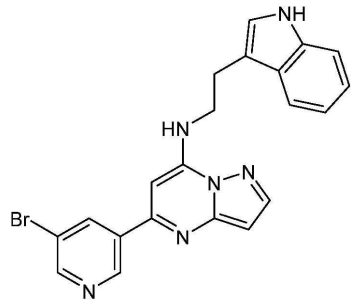
[1095] 단계 3: **5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

[1096] 

[1097] $POCl_3$(8mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1g, 3.44mmol, 1당량)의 용액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용-TLC(TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘(0.8997g, 2.91mmol, 84.6% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1098] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 309.0, 311.0 $[M+H]^+$.

[1099] 단계 4: **5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**

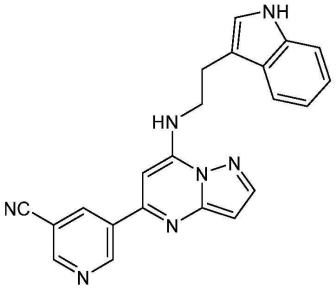
[1100] 

[1101] *i*-PrOH(20mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘(500mg, 1.62mmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(388.18mg, 2.42mmol, 1.5당량)의 혼합물에 DIEA(626.28mg, 4.85mmol, 844.04μL, 3당량)를 한꺼번에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35) 상에서 정제하여 5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(629mg, 1.45mmol, 89.9% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 435.0, 437.0 $[M+H]^+$.

[1102]

[1103] 단계 5: **5-[7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(I-43)**



[1104]

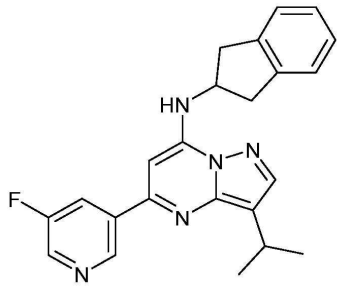
[1105] DMF(5mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(150mg, 346.18μmol, 1당량), $Zn(CN)_2$(162.60mg, 1.38mmol, 87.89μL, 4당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(80.01mg, 69.24μmol, 0.2당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 85℃에서 19시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(10mL)을 가하였다. ㅎ 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물에 MeOH(30mL)를 가하고 10분 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 고체를 수집하며 PE/EtOAc(2/1, 30mL x 2)로 세척하고 진공 하에 건조시켜 5-[7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(67.84mg, 176.30μmol, 50.9% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (br s, 1H), 9.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 380.2 $[M+H]^+$.

[1106]

[1107] **실시예 43**

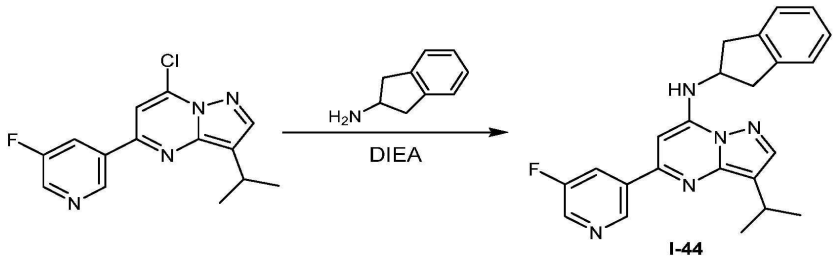
[1108] **I-44의 합성**



I-44

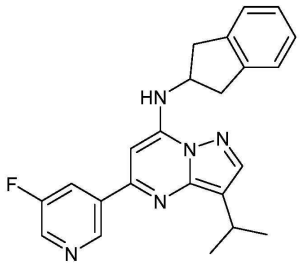
[1109]

[1110] **합성 반응식**:



[1111] **I-44**

[1112] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-인단-2-일-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-44)**



[1113]

[1114] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 168.55μmol, 1당량), 인단-2-아민(26.94mg, 202.25μmol, 1.2당량) 및 DIEA(65.35mg, 505.64μmol, 88.07μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 10분)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-인단-2-일-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(27.63mg, 59.44μmol, 35.3% 수율, 99.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

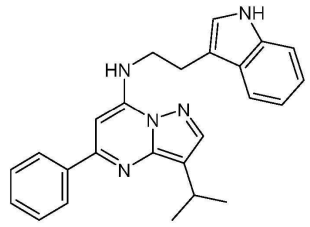
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 6H);

[1115] ES-LCMS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$.

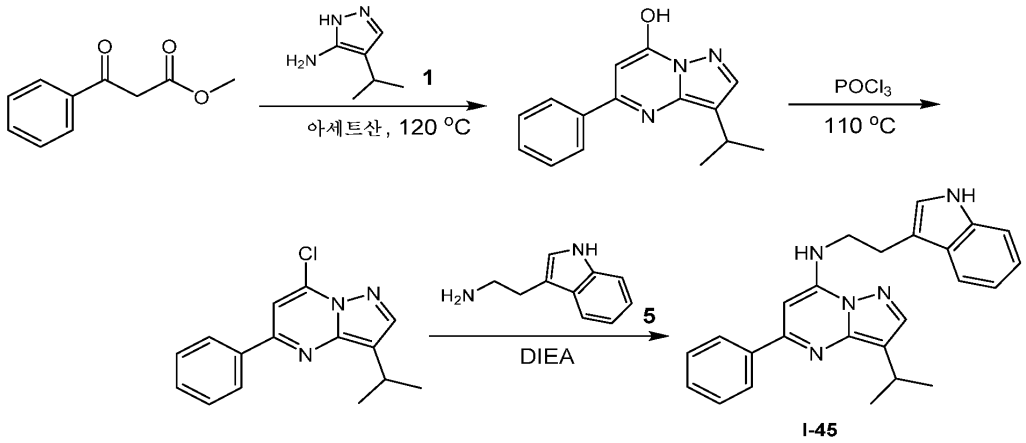
[1116] **실시예 44**

[1117] **I-45의 합성**



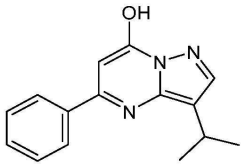
[1118] **I-45**

[1119] **합성 반응식:**



[1120]

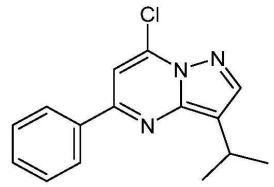
[1121] 단계 1: **3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**



[1122]

[1123] AcOH(33.70mg, 561.21μmol, 32.10μL, 1당량) 중의 메틸 3-옥소-3-페닐-프로파노에이트(100mg, 561.21μmol, 1당량), 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(70.25mg, 561.21μmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(90mg, 355.31μmol, 63.3% 수율)을 흑갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 254.1 $[M+H]^+$.

[1124] 단계 2: **7-클로로-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘**



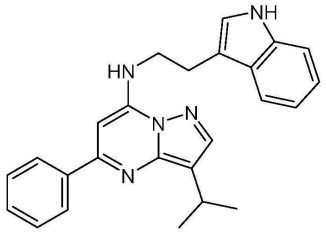
[1125]

[1126] $POCl_3$(2mL) 중의 3-이소프로필-5-페닐-피라졸로 [1,5-a] 피리미딘-7-올(90mg, 355.31μmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 DCM(10mL x 2)으로 희석하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 7-클로로-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 207.11μmol, 58.3% 수율, 93.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

[1127] δ ppm 8.15-8.07 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 272.1 $[M+H]^+$.

[1128] 단계 3: *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-45)



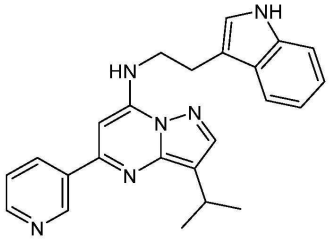
[1129]

[1130] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 207.11μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(49.77mg, 310.66μmol, 1.5당량) 및 DIEA(133.84mg, 1.04mmol, 180.37μL, 5당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-페닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(38.50mg, 81.29μmol, 39.3% 수율, 98.9% 순도, 2HCl)을 회색 고체로서 수득하였다.

[1131] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$.

[1132] **실시예 45**

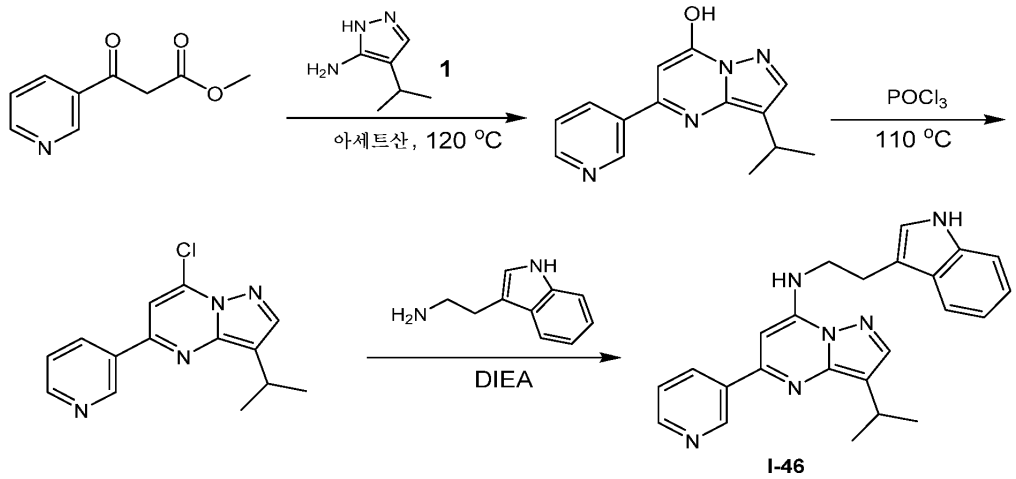
[1133] **I-46의 합성**



I-46

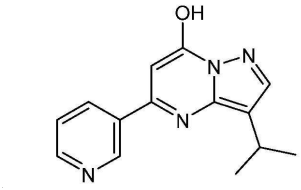
[1134]

[1135] **합성 반응식**:



[1136]

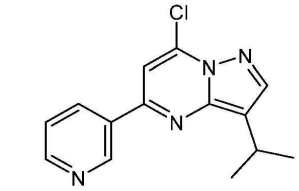
[1137] 단계 1: **3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[1138] 

[1139] AcOH(2mL) 중의 메틸 3-옥소-3-(3-피리딜)프로파노에이트(100mg, 558.12 μmol, 1당량) 및 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(69.86mg, 558.12 μmol, 1당량)의 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(120mg, 471.91 μmol, 84.6% 수율, 미정제 순도)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1140] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47-8.95 (m, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.87, 7.38 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.08, 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 3.5, 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 255.1 $[M+H]^+$.

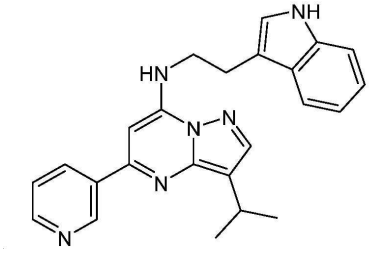
[1141] 단계 2: **7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘**

[1142] 

[1143] $POCl_3$(4.95g, 32.28mmol, 3mL, 68.41당량) 중의 3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(120.00mg, 471.91 μmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 DCM(20mL)으로 희석하고, 이를 분취용-TLC(PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(58mg, 212.66 μmol, 45.1% 수율, 100.0% 순도)을 녹색 고체로서 수득하였다.

[1144] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.32 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 273.1 $[M+H]^+$.

[1145] 단계 3: ***N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-46)**

[1146] 

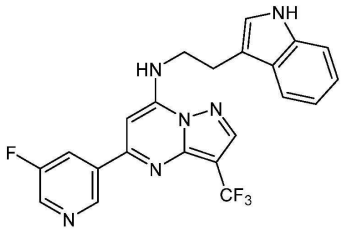
[1147] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 146.66 μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(35.25mg, 220.00 μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(56.87mg, 439.99 μmol, 76.64 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl) - ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제하여 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(31.67mg, 60.73 μmol, 41.4% 수율, 97.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84 (dd, J = 1.2, 5.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.2, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 397.2 $[M+H]^+$.

[1148]

[1149] **실시예 46**

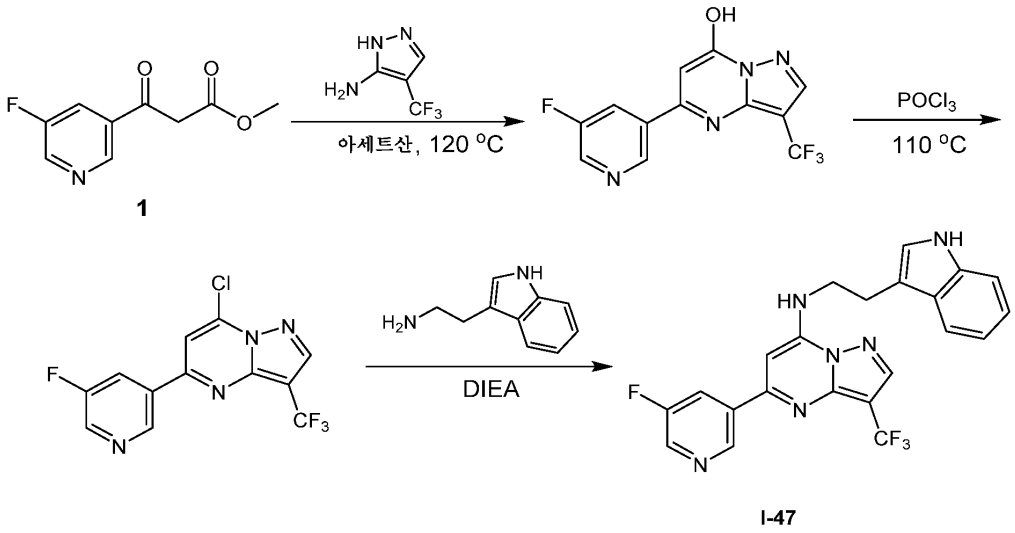
[1150] **I-47의 합성**



I-47

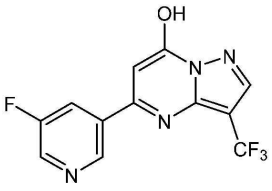
[1151]

[1152] **합성 반응식:**



[1153]

[1154] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**



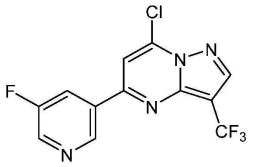
[1155]

[1156] AcOH(2mL) 중의 메틸 (*Z*)-3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-하이드록시-프로프-2-에노에이트(100.00mg, 486.91μmol, 1당량)의 용액에 4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-아민(91.32mg, 486.91μmol, 1당량, HCl)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(100mg, 335.35μmol, 68.9% 수율, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.87-8.79 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.11 (m, 2H); ES-LCMS m/z 299.0 $[M+H]^+$.

[1157]

[1158] 단계 2: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘**



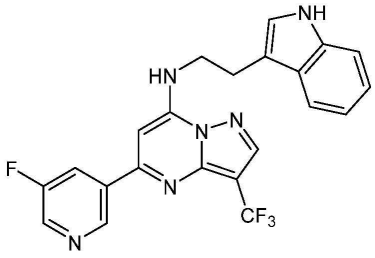
[1159]

[1160] $POCl_3$(18.85g, 122.94mmol, 11.42mL, 366.59당량) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(100mg, 335.35μmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 DCM(20mL x 2)로 희석하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.64)에 의해 정제하여 생성물 화합물 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘(34mg, 80.53μmol, 24.0% 수율, 75.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30

[1161] (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 317.1, 319.0 $[M+H]^+$.

[1162] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-47)**



[1163]

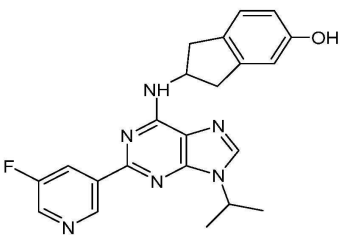
[1164] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘(30mg, 71.06μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(17.08mg, 106.59μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(27.55mg, 213.18μmol, 37.13μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 52% 내지 82%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(24.84mg, 45.09μmol, 63.5% 수율, 99.8% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H),
8.28 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H),
6.90 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 441.2

[1165] $[M+H]^+$.

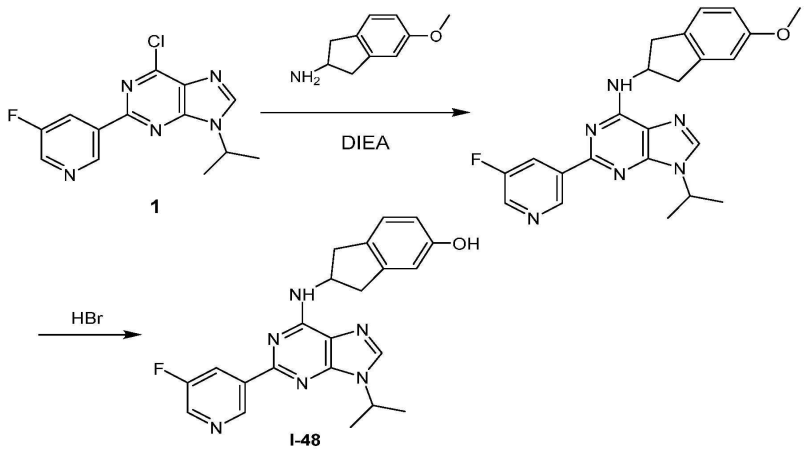
[1166] **실시예 47**

[1167] **I-48의 합성**



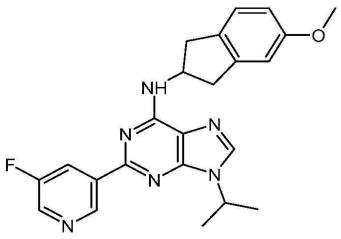
[1168]

[1169] **합성 반응식:**



[1170]

[1171] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)퓨린-6-아민**



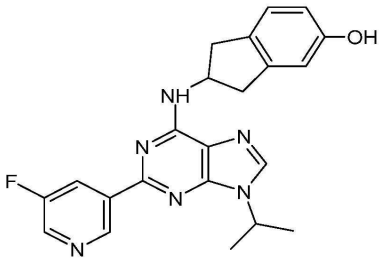
[1172]

[1173] *i*-PrOH(5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 164.55μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(170.13mg, 1.32mmol, 229.29μL, 8당량) 및 5-메톡시인단-2-아민(33.60mg, 168.27μmol, 1.02당량, HCl)을 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)퓨린-6-아민(60mg, 102.80μmol, 62.4% 수율, 71.7% 순도)을 흑갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.16 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.04 (td, J = 6.1, 12.3 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, J = 7.3, 16.5 Hz, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

[1174]

[1175] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)퓨린-6-아민(I-48)**



[1176]

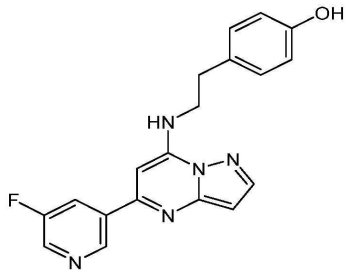
[1177] HBr(5mL, 수중 60%) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)퓨린-6-아민(60mg, 102.80μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 2-[[2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-일]아미노]인단-5-올(21.36mg, 44.75μmol, 43.5% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.58 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.16 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 7.2, 12.7, 15.8 Hz, 2H), 3.02 (dt, J = 4.5, 14.9 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 405.1 $[M+H]^+$

[1178]

[1179] **실시예 48**

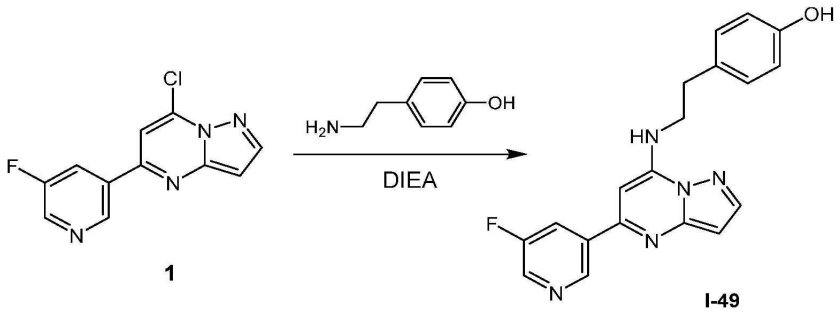
[1180] **I-49의 합성**



I-49

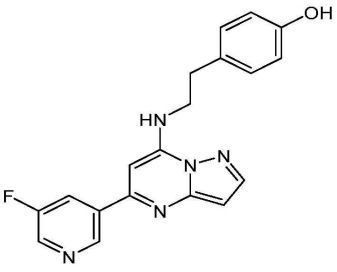
[1181]

[1182] **합성 반응식**:



[1183]

[1184] 단계 1: **4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페놀(I-49)**



[1185]

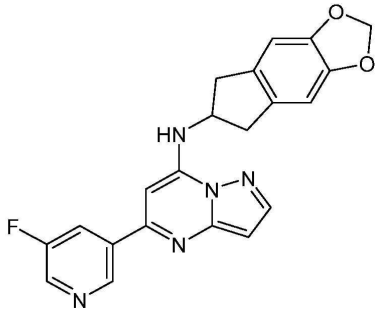
[1186] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 164.89μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(170.49mg, 1.32mmol, 229.77μL, 8당량) 및 4-(2-아미노에틸)페놀(33.93mg, 247.34μmol, 1.50당량)을 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페놀(46.38mg, 109.83μmol, 66.6% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85-8.75 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65-6.56 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 350.2 $[M+H]^+$.

[1187]

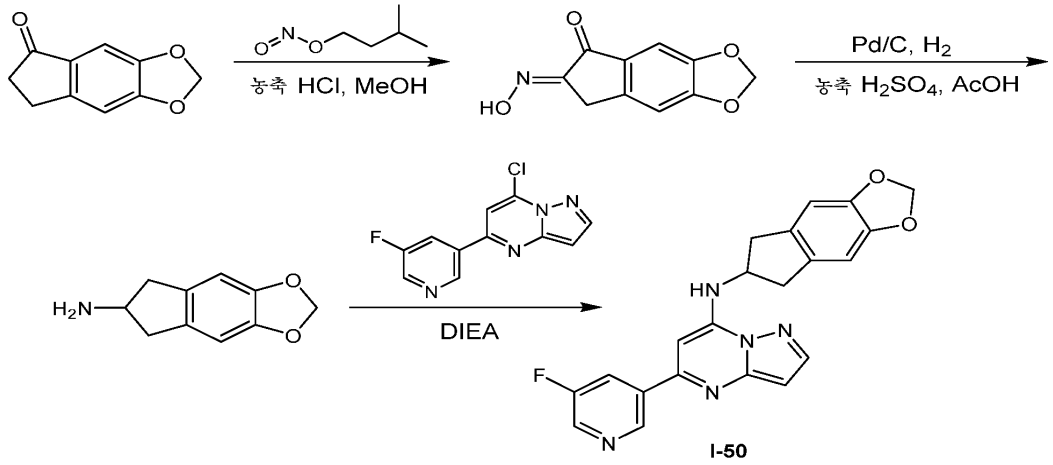
[1188] **실시예 49**

[1189] I-50의 합성



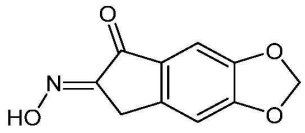
[1190] I-50

[1191] 합성 반응식:



[1192]

[1193] 단계 1: (6*E*)-6-하이드록시이미노-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-7-온

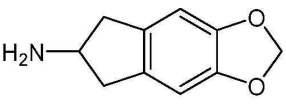


[1194]

[1195] MeOH(45mL) 중의 5,6-디하이드로사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-7-온(0.5g, 2.84mmol, 1당량)의 현탁액을 45℃로 가열한 다음, 이소펜틸 니트라이트(539.40mg, 4.60mmol, 0.62mL, 1.62당량) 및 농축 HCl(수중 12M, 0.47mL, 1.99당량)을 가하였다. 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 냉 MeOH(5mL x 2)로 세척하며 진공에서 건조시켜 생성물(300mg)을 수득하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 여기에 MeOH(5mL)를 가한 다음, 여과하고 진공에서 건조시켜 생성물(200mg)을 수득하였다. 화합물(6*E*)-6-하이드록시이미노-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-7-온(500mg, 2.44mmol, 85.8% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1196] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.14 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.64 (s, 2H); ES-LCMS m/z 206.1 $[M+H]^+$.

[1197] 단계 2: 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-6-아민



[1198]

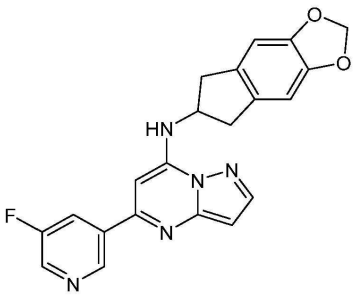
[1199] AcOH(25mL) 및 농축 H_2SO_4(0.3mL) 중의 (6*E*)-6-하이드록시이미노-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-7-온(500mg, 2.44mmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(0.13g, 10%)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 H_2(30psi) 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 여기에 물(50mL)을 가하

고, 2N 수성 NaOH로 pH를 10-11으로 조정하고 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-6-아민(250mg, 1.13mmol, 46.3% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1200] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.68 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 6.8, 15.3 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 4.9, 15.4 Hz, 2H);

[1201] ES-LCMS *m/z* 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[1202] 단계 3: ***N*-(6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-6-일)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-50)**

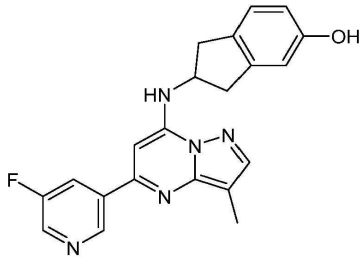
[1203] 

[1204] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 197.87μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(127.87mg, 989.37μmol, 172.33μL, 5당량) 및 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-6-아민(65.74mg, 296.81μmol, 1.5당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-(6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[f][1,3]벤조디옥솔-6-일)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(21.53mg, 46.43μmol, 23.4% 수율, 99.7% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1205] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.02 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 2H), 5.08 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 7.7, 15.4 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 6.3, 15.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 390.1 $[M+H]^+$.

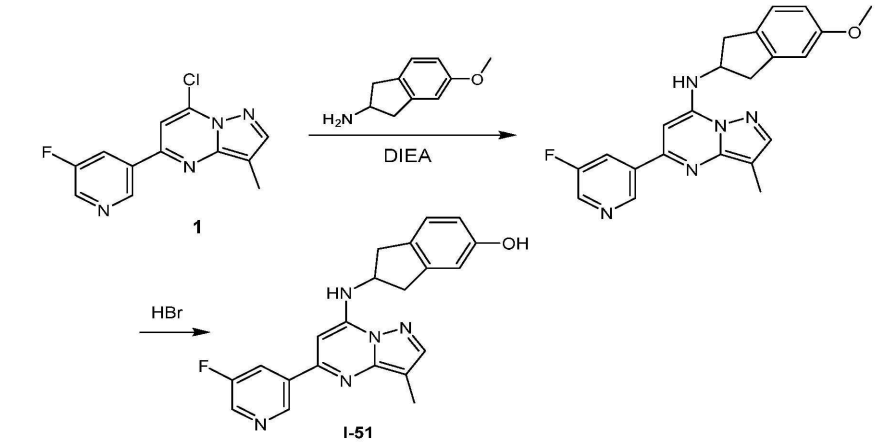
[1206] **실시예 50**

[1207] **I-51의 합성**

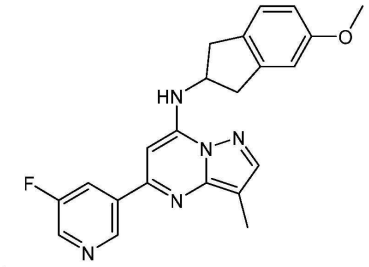
[1208] 

[1209] **I-51**

[1210] **합성 반응식:**

[1211] 

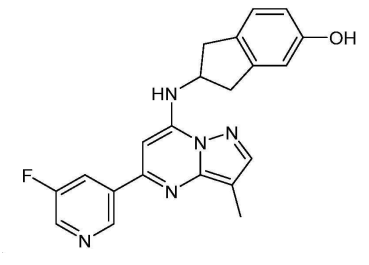
[1212] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**

[1213] 

[1214] *i*-PrOH(4mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(35mg, 133.25 μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(86.10mg, 666.24 μmol, 116.04 μL, 5.0당량) 및 5-메톡시인단-2-아민(30mg, 150.24 μmol, 1.13당량, HCl 염)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(50mg, 113.24 μmol, 85.0% 수율, 88.2% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1215] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$.

[1216] 단계 2: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(I-51)**

[1217] 

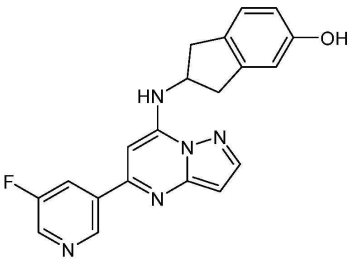
[1218] 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(50mg, 113.24 μmol, 1당량)을 HBr(5mL, 수중 60%) 내로 가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건;컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(15.05mg, 33.46 μmol, 29.5% 수율, 99.6% 순도, 2 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (td, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 376.1 $[M+H]^+$.

[1219]

[1220] **실시예 51**

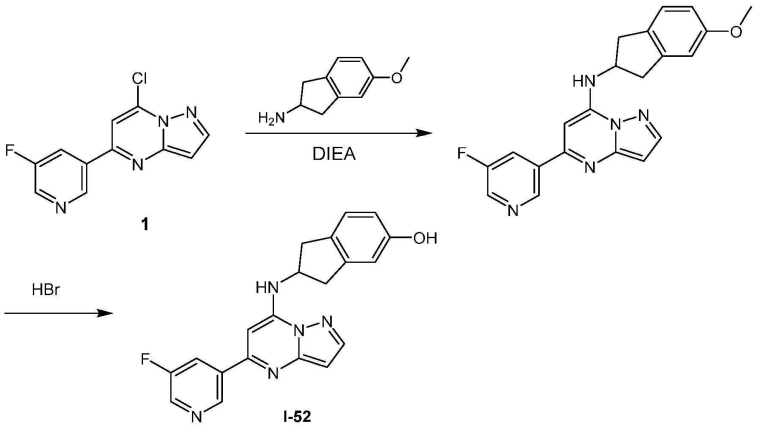
[1221] **I-52의 합성**



I-52

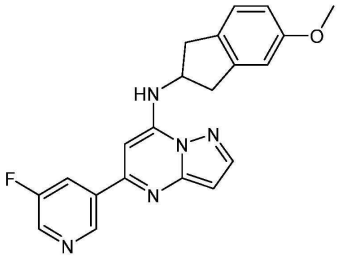
[1222]

[1223] **합성 반응식:**



[1224]

[1225] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민**



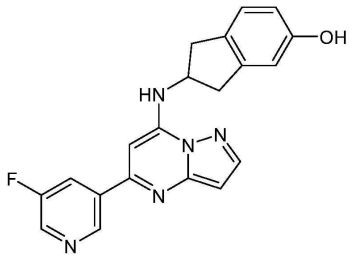
[1226]

[1227] *i*-PrOH(6mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(50mg, 164.89μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(106.56mg, 824.47μmol, 143.61μL, 5.0당량) 및 5-메톡시인단-2-아민(35mg, 175.28μmol, 1.06당량, HCl 염)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 화합물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(60mg, 139.21μmol, 84.4% 수율, 87.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 3H), 3.59 (dt, J = 3.0, 6.6 Hz, 4H); ES-LCMS *m/z* 376.2 $[M+H]^+$.

[1228]

[1229] 단계 2: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올**



[1230]

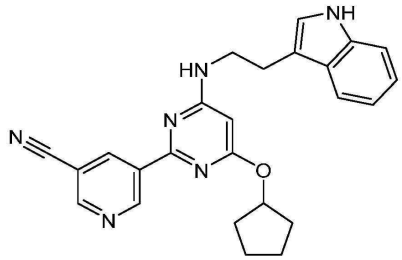
[1231] 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(60mg, 139.21 μmol, 1당량)을 HBr(6mL, 수중 60%) 내로 가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(32.33mg, 72.95 μmol, 52.4% 수율, 98.0% 순도, 2 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.47 (td, J = 8.3, 15.9 Hz, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 362.1 $[M+H]^+$.

[1232]

[1233] **실시예 52**

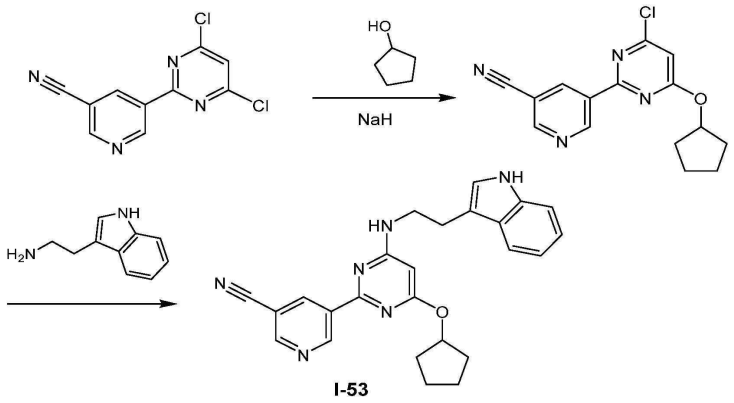
[1234] **I-53의 합성**



I-53

[1235]

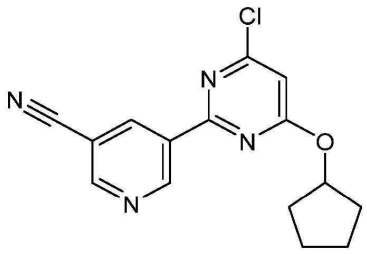
[1236] **합성 반응식:**



I-53

[1237]

[1238] 단계 1: **5-[4-클로로-6-(사이클로펜톡시)피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴**



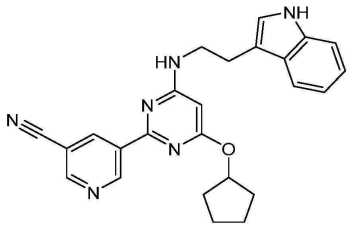
[1239]

[1240] THF(3mL) 중의 사이클로펜탄올(20.84mg, 241.96 μmol, 21.96 μL, 1.5당량)의 용액에 NaH(9.68mg, 241.96 μmol, 광유 중 60%, 1.5당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 5-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴(50mg, 161.31 μmol, 1당량)을 상기 용액 내로 가하고, 혼합물을 28℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(2mL) 및 물(1mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 13/1, TLC: PE/EtOAc = 13/1, R_f = 0.54)에 의해 정제하여 5-[4-클로로-6-(사이클로펜톡시) 피리미딘-2-일] 피리딘-3-카보니트릴(35mg, 108.23 μmol, 67.1% 수율, 93.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.72-5.67 (m, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 301.1 $[M+H]^+$.

[1241]

[1242] 단계 2: **5-[4-(사이클로펜톡시)-6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴(I-53)**



[1243]

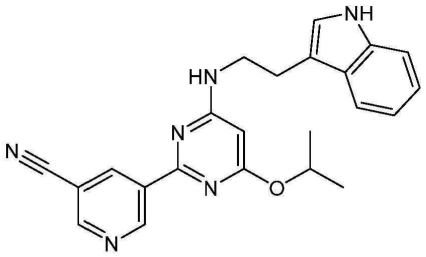
[1244] 5-[4-클로로-6-(사이클로펜톡시)피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴(60mg, 185.54 μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(74.32mg, 463.85 μmol, 2.5당량) 및 DIEA(23.98mg, 185.54 μmol, 32.32 uL, 1당량)를 *i*-PrOH(4mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 135℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-[4-(사이클로펜톡시)-6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴(21.28mg, 39.58 μmol, 21.3% 수율, 99.3% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.81 (br s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.68 (br s, 2H), 2.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

[1245]

[1246] **실시예 53**

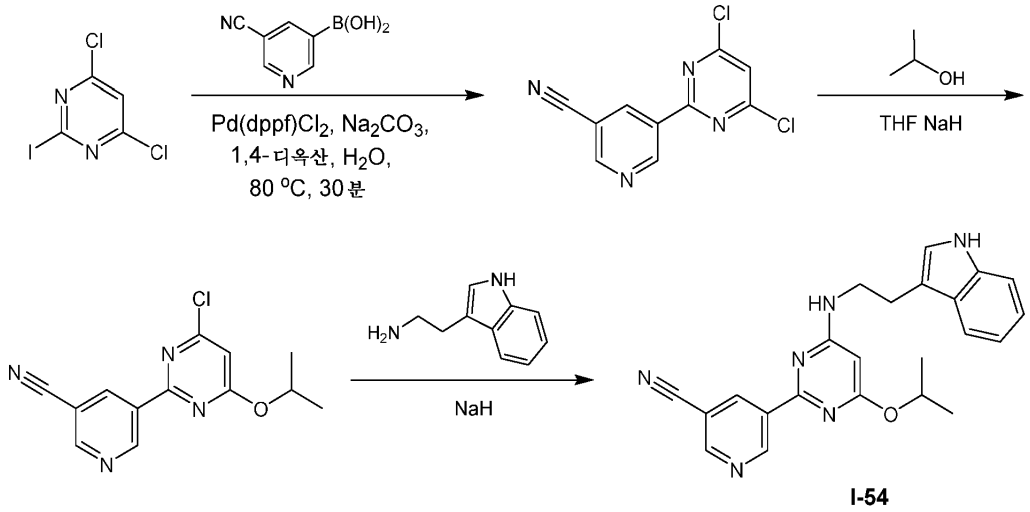
[1247] I-54의 합성



I-54

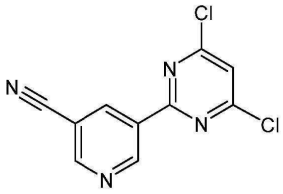
[1248]

[1249] 합성 반응식:



[1250]

[1251] 단계 1: 5-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴

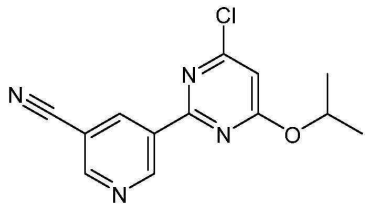


[1252]

[1253] 1,4-디옥산(12mL) 중의 4,6-디클로로-2-요오도-피리미딘(813.84mg, 2.91mmol, 1당량), (5-시아노-3-피리딜)보론산(409.00mg, 2.76mmol, 0.95당량), $Pd(dppf)Cl_2$(212.96mg, 291.04μmol, 0.1당량), Na_2CO_3(925.42mg, 8.73mmol, 3.0당량) 및 물(2.4mL)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 5-(4, 6-디클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴(180mg, 580.71μmol, 20.0% 수율, 81.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1254] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H); ES-LCMS m/z 250.9, 252.9 $[M+H]^+$.

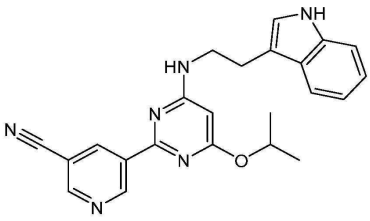
[1255] 단계 2: **5-(4-클로로-6-이소프로폭시-피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴**

[1256] 

[1257] THF(3mL) 중의 *i*-PrOH(9.69mg, 161.31μmol, 12.35μL, 1당량)의 용액에 NaH(6.45mg, 161.31μmol, 60%, 1당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 5-(4,6-디클로로피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴(50mg, 161.31μmol, 1당량)을 상기 용액 내로 가하였다. 혼합물을 28℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 NH_4Cl(30mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.55)C에 의해 정제하여 5-(4-클로로-6-이소프로폭시-피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴(25mg, 87.37μmol, 54.2% 수율, 96.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1258] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.61 (td, J = 6.3, 12.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

[1259] 단계 3: **5-[4-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴(I-54)**

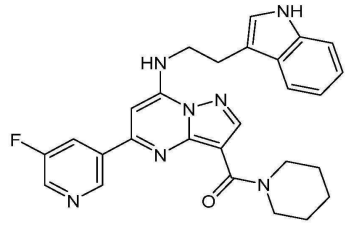
[1260] 

[1261] 5-(4-클로로-6-이소프로폭시-피리미딘-2-일)피리딘-3-카보니트릴(25mg, 91.01μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(21.87mg, 136.51μmol, 1.5당량) 및 DIEA(35.29mg, 273.02μmol, 47.56μL, 3당량)을 *i*-PrOH(3mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 135℃에서 5시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-[4-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-일]피리딘-3-카보니트릴(16.5mg, 32.17μmol, 35.3% 수율, 99.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1262] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.84 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$.

[1263] **실시예 54**

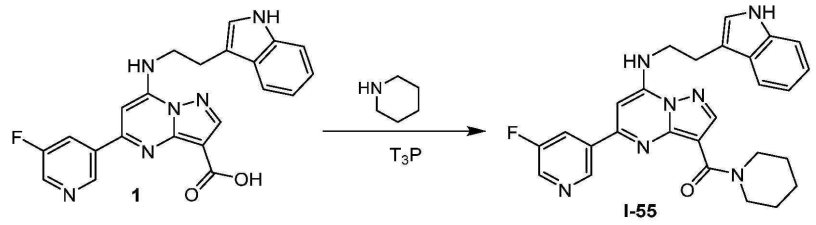
[1264] I-55의 합성



I-55

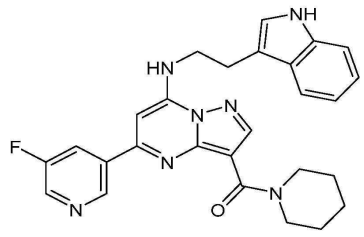
[1265]

[1266] 합성 반응식:



[1267]

[1268] 단계 1: [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-(1-피페리딜)메타논 (I-55)



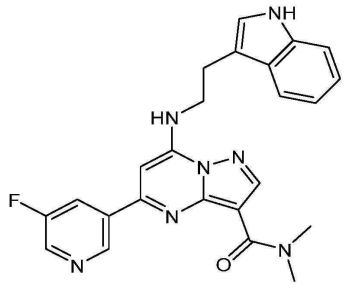
[1269]

[1270] 피리딘(2mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(50mg, 120.07μmol, 1당량)의 용액에 피페리딘(15.34mg, 180.11μmol, 17.79μL, 1.5당량) 및 T_3P(152.82mg, 240.15μmol, 142.82μL, 50%, 2당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를EtOAc(10mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 42% 내지 72%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-(1-피페리딜)메타논(12.74mg, 21.49μmol, 17.9% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1271] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72-8.68 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (td J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.68 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 484.2 $[M+H]^+$.

[1272] 실시예 55

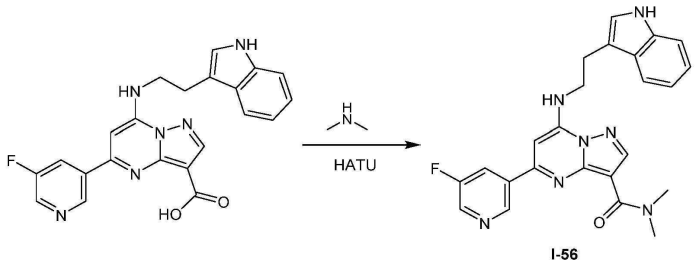
[1273] I-56의 합성



I-56

[1274]

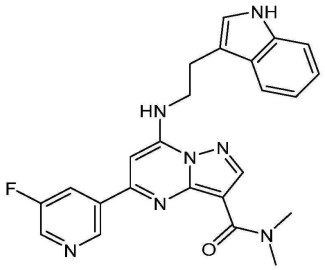
[1275] 합성 반응식:



I-56

[1276]

[1277] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(I-56)



[1278]

[1279] 피리딘(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(40mg, 96.06μmol, 1당량), *N*-메틸메탄아민(23.50mg, 288.18μmol, 3당량, HCl) 및 T_3P(611.29mg, 960.60μmol, 571.30μL, EtOAc 중 50%, 10당량)의 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 EtOAc(20mL) 및 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 33% 내지 63%, 10분)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(16.67mg, 29.67μmol, 30.9% 수율, 98.4% 순도, 3HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

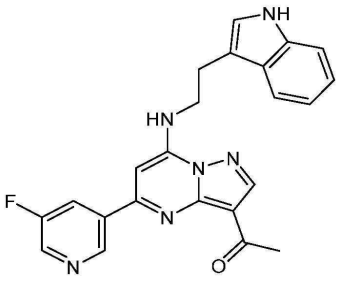
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.87 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16-3.03 (m, 8H); ES-LCMS *m/z* 444.2 $[M+H]^+$.

[1280]

[1281] 실시예 56

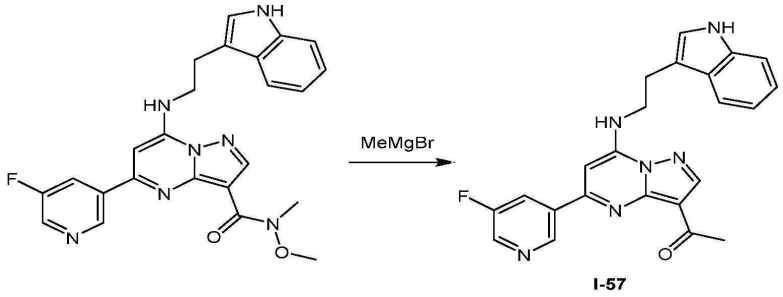
[1282] I-57의 합성



I-57

[1283]

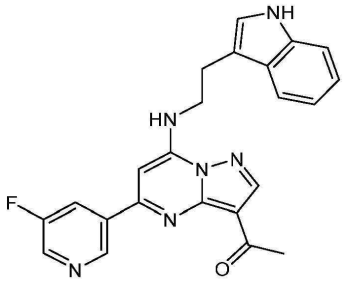
[1284] 합성 반응식:



I-57

[1285]

[1286] 단계 1: 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(I-57)



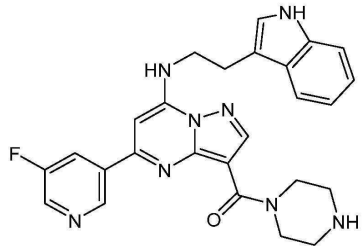
[1287]

[1288] THF(10mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*-메톡시-*N*-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(50mg, 96.85μmol, 1당량)의 용액에 MeMgBr(Et_2O 중 3M, 4.68mL, 145.10당량)을 25℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(20mL)로 켄칭시키고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(SiO_2, PE/EA = 1/1, R_f = 0.56)에 의해 정제한 다음, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제하여 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(17.52mg, 32.98μmol, 34.1% 수율, 98.6% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1289] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.89 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 415.2 $[M+H]^+$.

[1290] 실시예 57

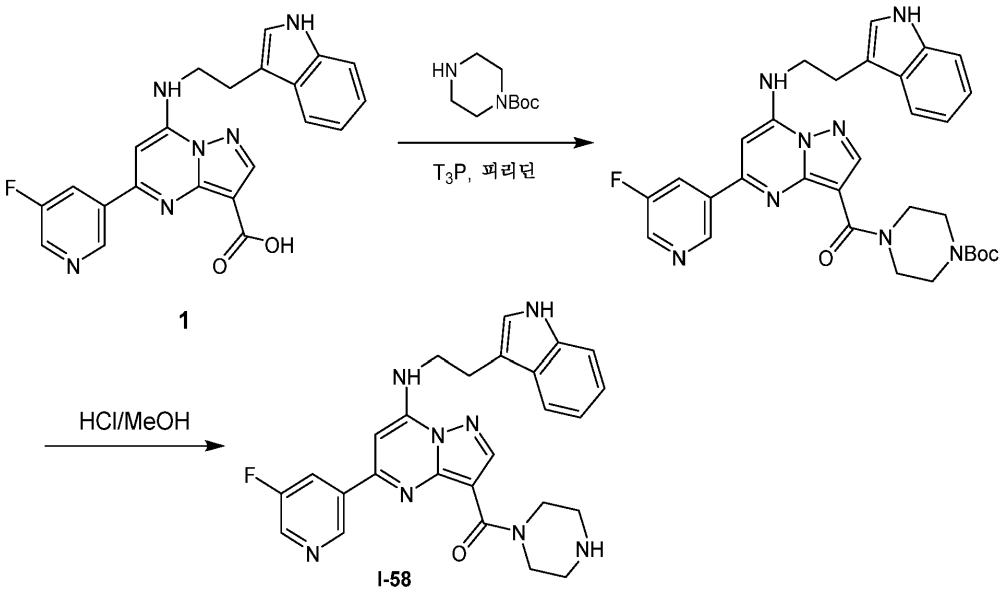
[1291] **I-58의 합성**



I-58

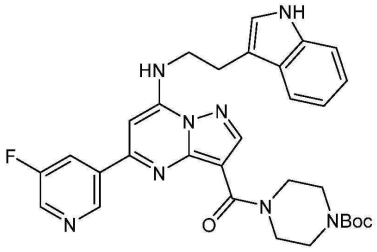
[1292]

[1293] **합성 반응식:**



[1294]

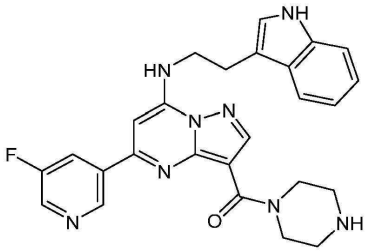
[1295] 단계 1: **3급-부틸 4-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카보닐]피페라진-1-카복실레이트**



[1296]

[1297] 피리딘(1mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*] 피리미딘- 3-카복실산(50mg, 120.07 μmol, 1당량), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(26.84mg, 144.09 μmol, 1.2당량) 및 T_3P(382.06mg, 600.37 μmol, 357.06 uL, 50%, 5당량)의 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)에 의해 켄칭시켜 및 EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축 건조시켜 3급-부틸 4-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐]피페라진-1-카복실레이트(100mg, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[1298] 단계 2: **[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]- 피페라진-1-일-메타논 (I-58)**



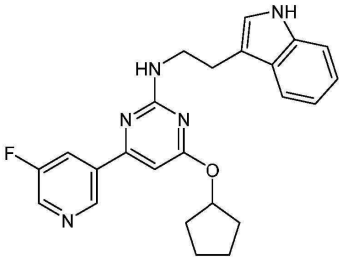
[1299]

[1300] MeOH(3mL) 중의 3급-부틸 4-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카보닐]피페라진-1-카복실레이트(100mg, 171.04μmol, 1당량)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 3mL)를 가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-피페라진-1-일-메타논(19.42mg, 39.99μmol, 23.4% 수율, 99.8% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1301] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77-2.73 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 485.2 $[M+H]^+$.

[1302] **실시예 58**

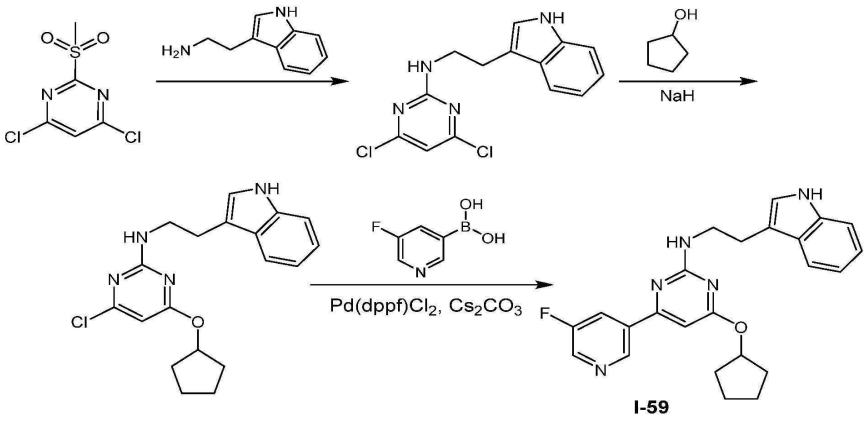
[1303] **I-59의 합성**



I-59

[1304]

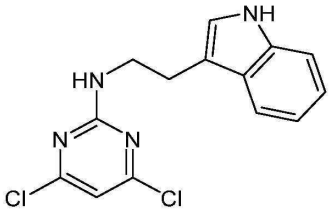
[1305] **합성 반응식:**



I-59

[1306]

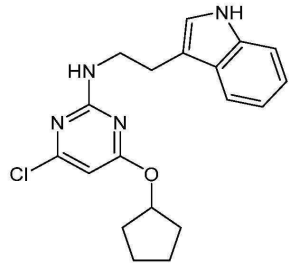
[1307] 단계 1: **4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민**

[1308] 

[1309] 무수 THF(10mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(666.18mg, 4.16mmol, 1.05당량)의 현탁액에 NaH(223.55mg, 5.59mmol, 광유 중 60%, 1.41당량)를 빙욕 및 N_2 대기 하에 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 현탁액을 -60℃로 냉각시키고, 무수 THF(10mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸설포닐-피리미딘(900mg, 3.96mmol, 1.0당량)의 용액을 적가하고, 온도를 -55℃ 미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mL) 속으로 서서히 붓고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 정제하여 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(840mg, 2.68mmol, 67.6% 수율, 98.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1310] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.0 $[M+H]^+$.

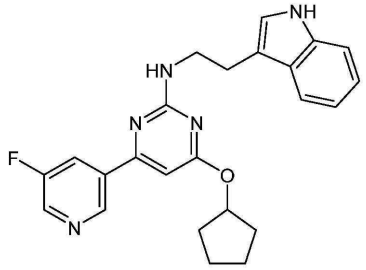
[1311] 단계 2: **4-클로로-6-(사이클로펜톡시)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민**

[1312] 

[1313] THF(3mL) 중의 NaH(30.63mg, 765.68μmol, 광유 중 60%, 1.2당량)의 용액에 사이클로펜탄올(57.71mg, 669.97μmol, 60.81μL, 1.05당량)을 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(200mg, 638.07μmol, 1당량)을 상기 용액 내로 가하고, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-클로로-6-(사이클로펜톡시)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(170mg, 309.66μmol, 48.5% 수율, 65.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1314] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.01-1.54 (m, 8H); ES-LCMS *m/z* 357.1, 358.1 $[M+H]^+$.

[1315] 단계 3: **4-(사이클로펜톡시)-6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(I-59)**



[1316]

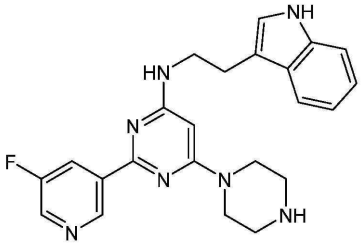
[1317] 4-클로로-6-(사이클로펜톡시)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(170mg, 304.89 μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(128.88mg, 914.67 μmol, 3당량), Cs_2CO_3(298.02mg, 914.67 μmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(22.31mg, 30.49 μmol, 0.1당량)을 1,4-디옥산(6mL) 및 물(1.2mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 80℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제한 다음, 분취용 HPLC(HCl 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 48% 내지 78%, 10분)에 의해 재-정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 4-(사이클로펜톡시)-6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(25.91mg, 48.46 μmol, 15.9% 수율, 98.5% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.85 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

[1318]

[1319] **실시예 59**

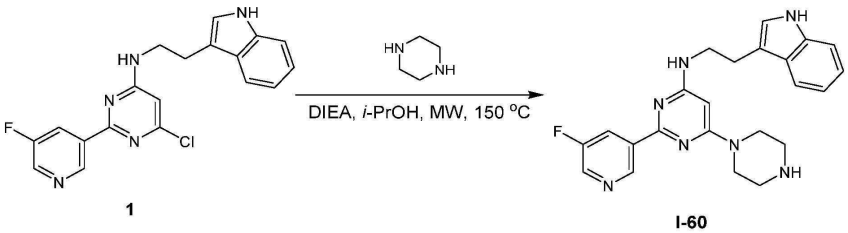
[1320] **I-60의 합성**



I-60

[1321]

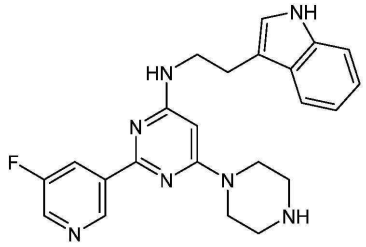
[1322] **합성 반응식:**



1 **I-60**

[1323]

[1324] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-피페라진-1-일-피리미딘-4-아민



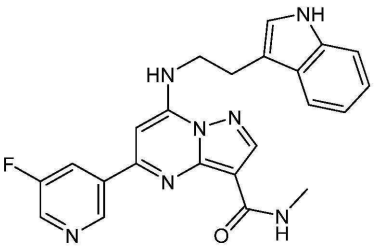
[1325]

[1326] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60mg, 161.50 μmol, 1당량), 피페라진(139.11mg, 1.61mmol, 10당량) 및 DIEA(104.36mg, 807.49 μmol, 140.65 μL, 5당량)의 혼합물을 밀봉하고 마이크로파 하에(4bar) 150℃에서 2시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 8% 내지 38%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-피페라진-1-일-피리미딘-4-아민(60.34mg, 106.30 μmol, 65.8% 수율, 99.2% 순도, 4HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1327] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.86-3.72 (m, 6H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 418.1 [M+H]$^+$.

[1328] **실시예 60**

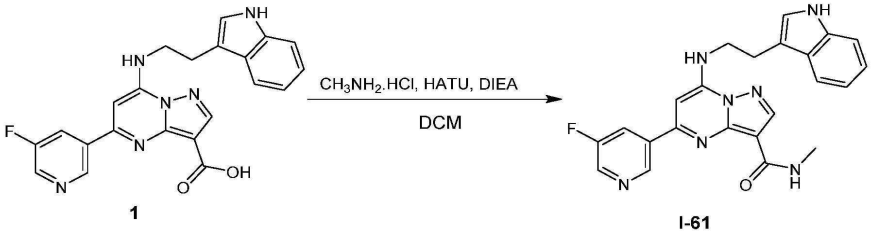
[1329] **I-61의 합성**



I-61

[1330]

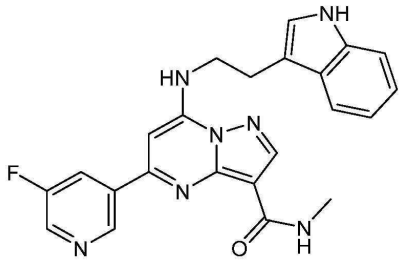
[1331] **합성 반응식:**



1 **I-61**

[1332]

[1333] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(I-61)



[1334]

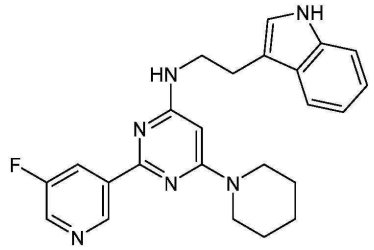
[1335] 무수 DCM(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(60mg, 144.09 μmol, 1당량)의 용액에DIEA(55.87mg, 432.27 μmol, 75.29 μL, 3당량), HATU(136.97mg, 360.22 μmol, 2.5당량) 및 메탄아민 하이드로클로라이드(19.46mg, 288.18 μmol, 2당량)를 가하였다. 혼합물을 250℃에서 12시간 동안 교반하였다. H_2O(10mL)을 가하고, 혼합물을 DCM(10mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 소득하고, 이를 분취용 HPLC(용출제로서 MeCN/H_2O, 산성 조건, 기구: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10μm / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 10분 내에 B 35% 내지 65% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(19.25 mg, 35.73 μmol, 24.79% 수율, 100% 순도, 3HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.9, 6.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04-2.99 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 452.1 $[M+Na]^+$.

[1336]

[1337] **실시예 61**

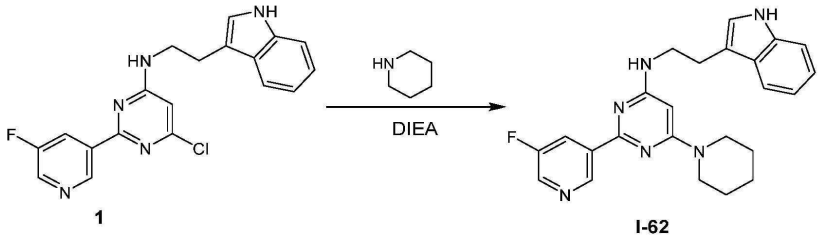
[1338] **I-62의 합성**



I-62

[1339]

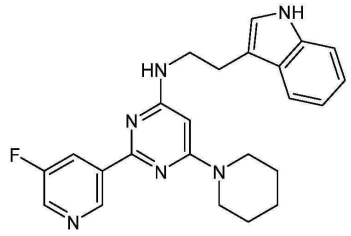
[1340] **합성 반응식:**



1 **I-62**

[1341]

[1342] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-(1-피페리딜)피리미딘-4-아민(I-62)



[1343]

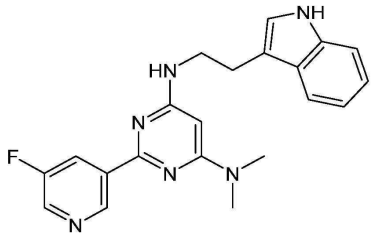
[1344] 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60.61mg, 163.13μmol, 1.0당량), 피페리딘(862.20mg, 10.13mmol, 1mL, 62.07당량) 및 DIEA(63.25mg, 489.39μmol, 85.24μL, 3.0당량)를 *i*-PrOH(3mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-(1-피페리딜)피리미딘-4-아민(33.57mg, 63.84μmol, 39.1% 수율, 100.0% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.92 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.16-6.91 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.63 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.75-1.47 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

[1345]

[1346] 실시예 62

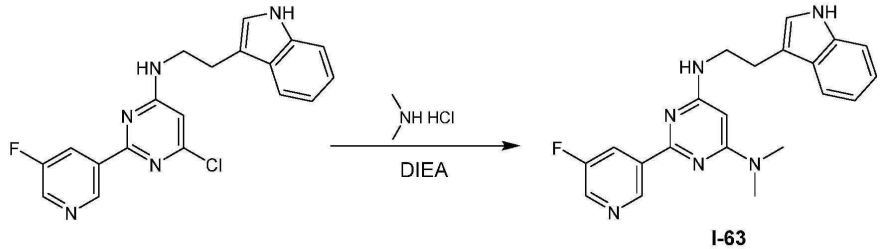
[1347] I-63의 합성



I-63

[1348]

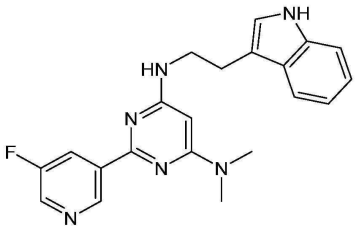
[1349] 합성 반응식:



I-63

[1350]

[1351] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4,*N*4-디메틸-피리미딘-4,6-디아민(I-63)



[1352]

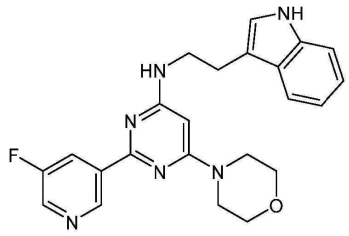
[1353] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(80.81mg, 217.51μmol, 1.0당량), *N*-메틸메탄아민(177.36mg, 2.18mmol, 10당량, HCl 염) 및 DIEA(168.66mg, 1.31mmol, 227.31μL, 6.0당량)를 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건;컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4,*N*4-디메틸-피리미딘-4,6-디아민(28.13mg, 56.54μmol, 26.0% 수율, 97.7% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

[1354] ppm 10.93 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 377.2 $[M+H]^+$.

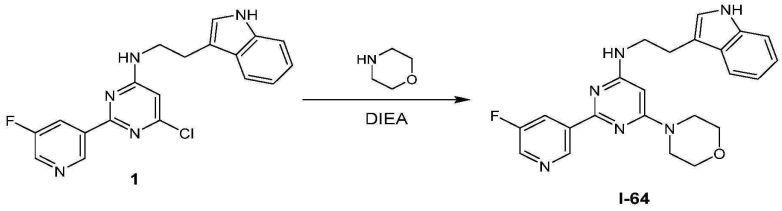
[1355] **실시예 63**

[1356] **I-64의 합성**



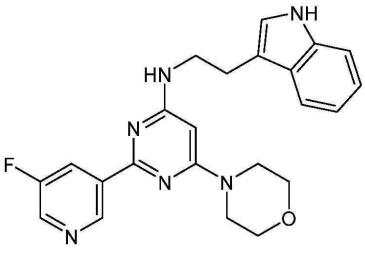
[1357] **I-64**

[1358] **합성 반응식:**



[1359]

[1360] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-모르폴리노-피리미딘-4-아민(I-64)**



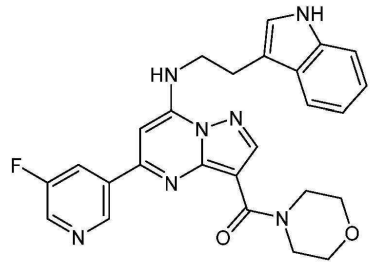
[1361]

[1362] *i*-PrOH(1.5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60mg, 161.50μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(208.72mg, 1.61mmol, 281.29μL, 10당량), 모르폴린(281.39mg, 3.23mmol, 284.24μL, 20당량)을 가하였다. 혼합물을 150℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 상에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-모르폴리노-피리미딘-4-아민(53.33mg, 101.03μmol, 62.5% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1363] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.87 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.86-8.32 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.78-3.60 (m, 11H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 419.2 $[M+H]^+$.

[1364] **실시예 64**

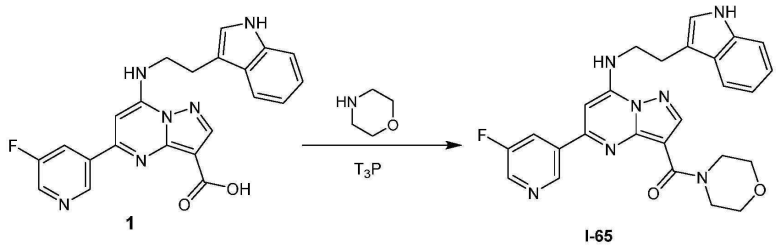
[1365] **I-65의 합성**



I-65

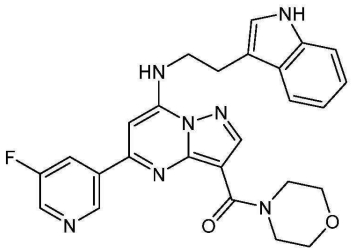
[1366]

[1367] **합성 반응식:**



[1368]

[1369] 단계 1: **[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(I-65)**



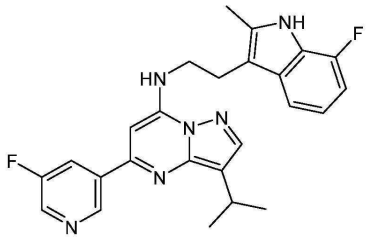
[1370]

[1371] 피리딘(3mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(40mg, 96.06μmol, 1당량)의 용액에 T_{3P}(122.26mg, 192.12μmol, 114.26μL, 50%, 2당량) 및 모르폴린(16.74mg, 192.12μmol, 16.91μL, 2.0당량)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250x50mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(19.50mg, 32.66μmol, 34.0% 수율, 99.6% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1372] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71-8.59 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 8H), 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 486.2 $[M+H]^+$.

[1373] **실시예 65**

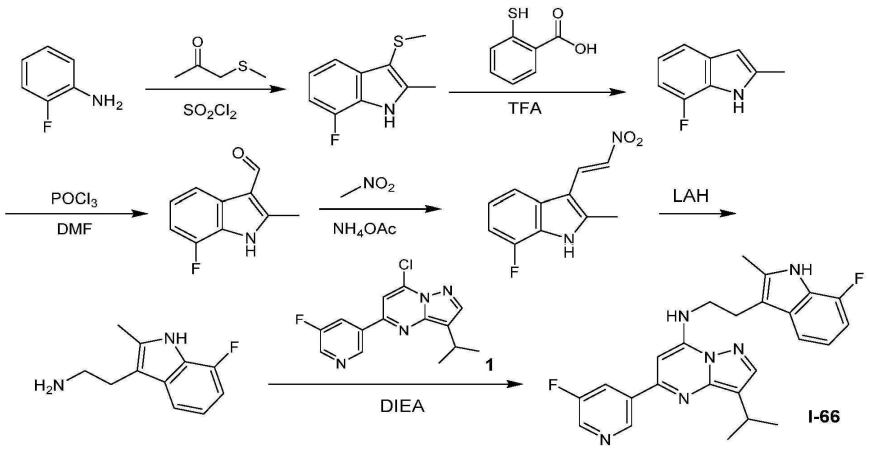
[1374] I-66의 합성



[1375]

[1376] I-66

[1377] 합성 반응식:



[1378]

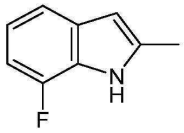
[1379] 단계 1: 7-플루오로-2-메틸-3-메틸설파닐-1*H*-인돌

[1380]

[1381] 2-플루오로아닐린(0.9g, 8.10mmol, 782.61μL, 1당량) 및 1-메틸설파닐프로판-2-온(371.24mg, 3.56mmol, 0.44당량)을 초기에 *n*-부틸 아세테이트(4mL) 내로 도입하고 N_2 하에 -30℃로 냉각시켰다. *n*-부틸 아세테이트(4mL) 중의 설푸릴 클로라이드(437.28mg, 3.24mmol, 323.91μL, 0.4당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -30℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.34)에 의해 정제하여 생성물 7-플루오로-2-메틸-3-메틸설파닐-1*H*-인돌(1g, 4.56mmol, 56.3% 수율, 89.0% 순도)을 적갈색 오일로서 수득하였다.

[1382] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.8, 10.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 195.9 $[M+H]^+$.

[1383] 단계 2: **7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌**



[1384]

[1385] TFA(8mL) 중의 7-플루오로-2-메틸-3-메틸설파닐-1*H*-인돌(737.08mg, 3.36mmol, 1당량)의 용액에 2-설파닐벤조산(1.30g, 8.40mmol, 2.5당량)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.40)는 출발 물질이 완전히 소비되고 새로운 지점이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(100mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, 수성 NaOH에 의해 PH를 10으로 조정하고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 20/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌(400mg, 2.09mmol, 62.3% 수율, 78.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

[1386] ppm 11.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.74 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.38 (s, 3H);

[1387] ES-LCMS *m/z* 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[1388] 단계 3: **7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드**

[1389]

[1390] DMF(10mL)의 용액에 $POCl_3$(481.07mg, 3.14mmol, 291.56μL, 2.0당량)을 N_2 하에 10분의 기간에 걸쳐서 -20℃에서 적가하였다. 1시간 후, DMF(2mL) 중의 7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌(300mg, 1.57mmol, 1당량)을 상기 용액에 가하고, 상기 온도를 -20℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드(200mg, 936.93μmol, 59.7% 수율, 83.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 5.1, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9, 11.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 177.9 $[M+H]^+$.

[1391]

[1392] 단계 4: **7-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌**

[1393]

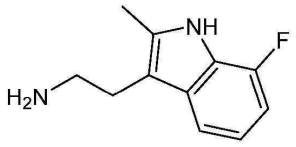
[1394] 니트로메탄(8mL) 중의 7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드(200mg, 936.93μmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(216.66mg, 2.81mmol, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 EtOAc(50mL)에 용해시키고 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마

토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.61)에 의해 정제하여 7-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(150mg, 619.89 μmol, 66.2% 수율, 91.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (br s, 1H), 8.32 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 10.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 220.9 $[M+H]^+$.

[1395]

[1396] 단계 5: **2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**



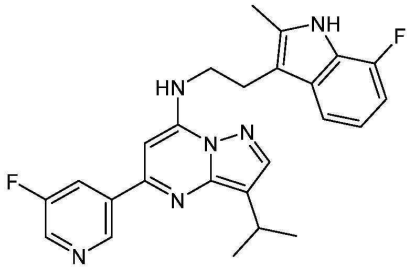
[1397]

[1398] THF(10mL) 중의 7-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(150mg, 619.89 μmol, 1당량)의 용액에 LAH(THF 중 1M, 3.10mL, 5당량)를 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF(50mL)로 희석하고 물(0.05mL), 수성 NaOH(0.05mL, 수중 10%) 및 물(0.15mL)을 0℃에서 순서대로 가하여 켄칭시켰다. 30분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에 농축시켜 미정제 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(100mg, 436.97 μmol, 70.5% 수율, 84.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.9, 11.4 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 193.2 $[M+H]^+$.

[1399]

[1400] 단계 6: ***N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로(I-66)**



[1401]

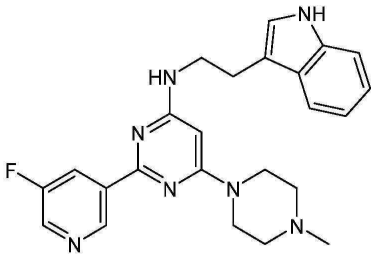
[1402] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(40.82mg, 137.59 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(53.35mg, 412.76 μmol, 71.89 μL, 3.0당량) 및 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(37.78mg, 165.11 μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150x25x5 μm; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 70% 내지 100%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(20.36mg, 45.36 μmol, 33.0% 수율, 99.5% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J* = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 11.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 447.2 $[M+H]^+$.

[1403]

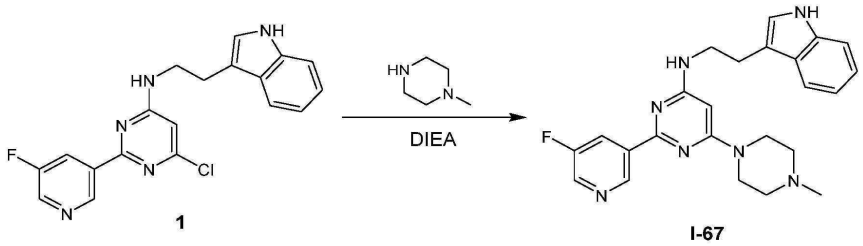
[1404] **실시예 66**

[1405] I-67의 합성



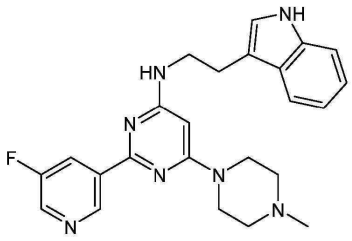
[1406] I-67

[1407] 합성 반응식:



[1408]

[1409] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-아민(I-67)



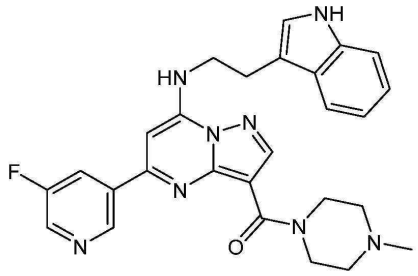
[1410]

[1411] *i*-PrOH(5mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60mg, 161.50 μmol, 1당량) 및 1-메틸피페라진(24.26mg, 242.25 μmol, 26.87 μL, 1.5당량)의 용액에 DIEA(62.62mg, 484.49 μmol, 84.39 μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 83%가 남아 있고 원하는 화합물의 17%가 검측되었음을 보여주었다. 혼합물을 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 1-메틸피페라진(500mg, 5mmol)을 가하였다. 혼합물을 N_2로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 42% 내지 72%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-아민(49.11mg, 113.81 μmol, 70.5% 수율, 100.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1412] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.59 (br s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.51 (br s, 4H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 432.2 $[M+H]^+$.

[1413] 실시예 67

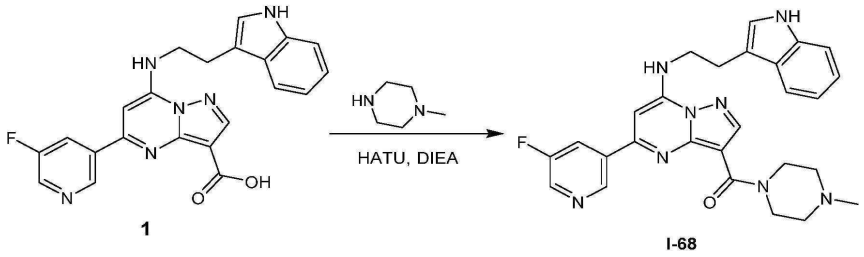
[1414] I-68의 합성



I-68

[1415]

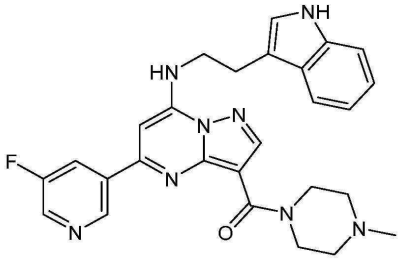
[1416] 합성 반응식:



1 I-68

[1417]

[1418] 단계 1: [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (I-68)



[1419]

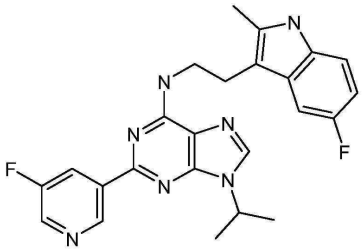
[1420] DCM(5mL) 중의5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(50mg, 120.07μmol, 1당량) 및 1-메틸피페라진(18.04mg, 180.11μmol, 19.98μL, 1.5당량)의 용액에 HATU(54.79mg, 144.08μmol, 1.2당량) 및 DIEA(46.55mg, 360.21μmol, 62.74μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질의 42%가 남아 있고 원하는 화합물의 51%가 검측되었음을 보여주었다. 1-메틸피페라진(18.04mg, 180.11μmol, 19.98μL, 1.5당량), HATU(54.79mg, 144.08μmol, 1.2당량), DIEA(46.55mg, 360.21μmol, 62.74μL, 3.0당량) 및 DMF(2mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 36% 내지 66%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-일]-(4-메틸피페라진-1-일)메타논(15.94mg, 31.97μmol, 26.6% 수율, 100.0% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (br s, 4H), 3.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 499.2 $[M+H]^+$.

[1421]

[1422] 실시예 68

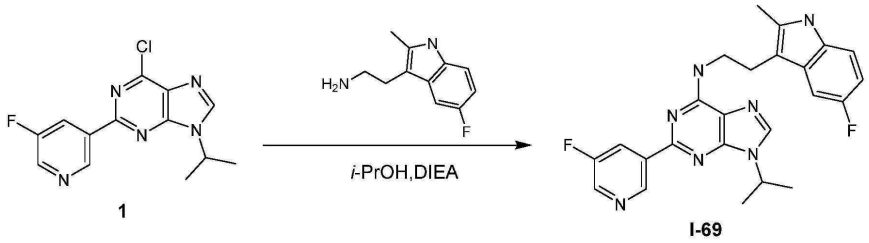
[1423] I-69의 합성



I-69

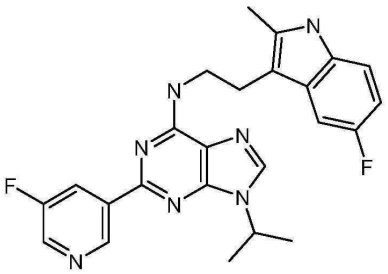
[1424]

[1425] 합성 반응식:



[1426]

[1427] 단계 1: *N*-[2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(I-69)



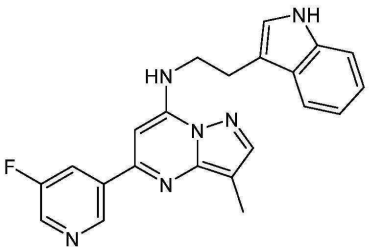
[1428]

[1429] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(50mg, 164.55μmol,당량)의 용액에 DIEA(106.33mg, 822.73μmol, 143.31μL, 5당량) 및 2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(37.96mg, 197.46μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC에 의해 정제하여(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(32.52mg, 58.40μmol, 35.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1430] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.15-6.94 (m, 2H), 6.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 448.0 $[M+H]^+$.

[1431] 실시예 69

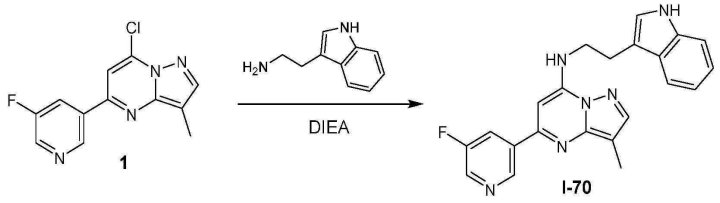
[1432] I-70의 합성



I-70

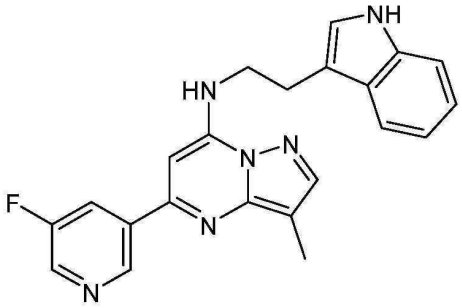
[1433]

[1434] 합성 반응식:



[1435]

[1436] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-70)



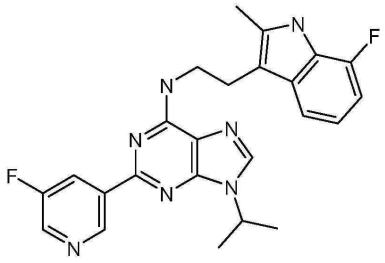
[1437]

[1438] *i*-PrOH(3mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(29.28mg, 182.74μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(59.04mg, 456.85μmol, 79.57μL, 3당량) 및 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 152.28μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(32.43mg, 65.15μmol, 42.8% 수율, 99.6% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1439] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 387.0 $[M+H]^+$.

[1440] 실시예 70

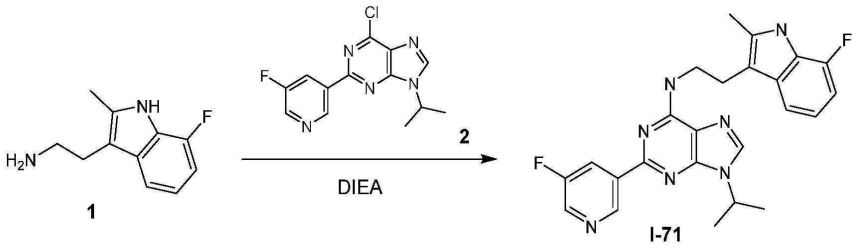
[1441] I-71의 합성



I-71

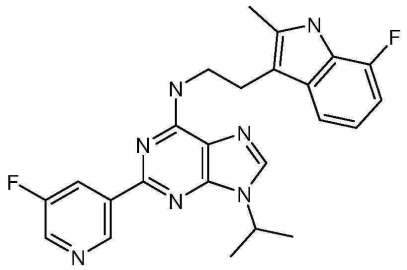
[1442]

[1443] 합성 반응식:



[1444]

[1445] 단계 1: *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(I-71)



[1446]

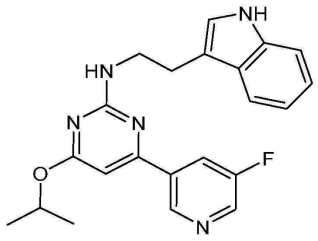
[1447] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(41.67mg, 137.12μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(53.16mg, 411.37μmol, 71.65μL, 3.0당량), 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(37.66mg, 164.55μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150x25mmx10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 46% 내지 76%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-아민(27.83mg, 49.98μmol, 36.4% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 1.1, 2.9 Hz, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.9, 11.7 Hz, 1H), 5.03 (td, J = 6.9, 13.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

[1448] ES-LCMS *m/z* 447.9 $[M+H]^+$.

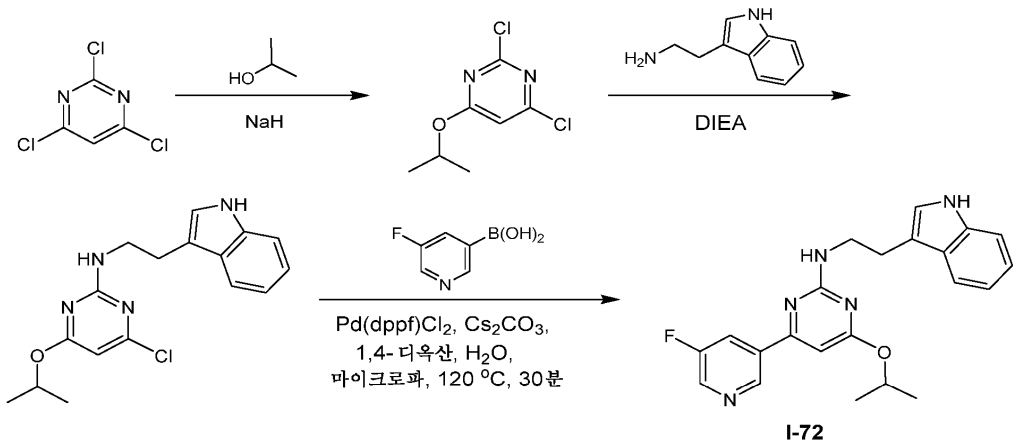
[1449] 실시예 71

[1450] I-72의 합성



[1451] I-72

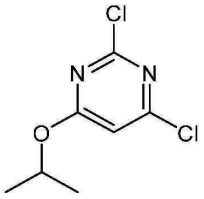
[1452] 합성 반응식:



I-72

[1453]

[1454] 단계 1: 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-피리미딘

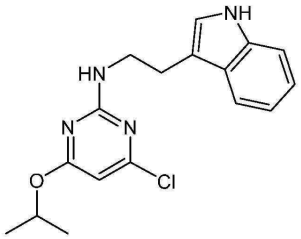


[1455]

[1456] THF(8mL) 중의 *i*-PrOH(344.04mg, 5.72mmol, 438.27μL, 1.05당량)의 용액에 NaH(261.69mg, 6.54mmol, 광유 중의 60%, 1.2당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 2,4,6-트리클로로피리미딘(1g, 5.45mmol, 625.00μL, 1.0당량)을 상기 용액 내로 가하고, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔기를 물(150mL)로 희석하고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 50/1, TLC: PE/EtOAc = 100/1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 혼합물 4,6-디클로로-2-이소프로폭시-피리미딘(347mg, 미정제) 및 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-피리미딘(173mg, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1457] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (s, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 207.1, 209.1 $[M+H]^+$.

[1458] 단계 2: **4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민**

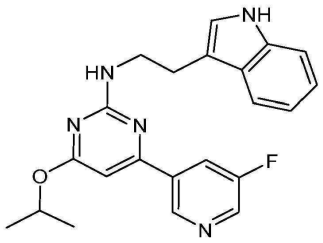


[1459]

[1460] *i*-PrOH(5mL) 중의 (2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(680.92mg, 4.25mmol, 2.2당량) 및 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-피리미딘(100mg, 482.96μmol, 0.25당량)의 용액에 DIEA(749.01mg, 5.80mmol, 1.01mL, 3.0당량) 및 4,6-디클로로-2-이소프로폭시-피리미딘(200mg, 965.92μmol, 0.5당량)을 가하였다. 혼합물을 26℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_{f1} = 0.55, R_{f2} = 0.45)에 의해 정제하여 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(90mg, 220.37μmol, 11.4% 수율, 81.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1461] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.33 (d, J = 5.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 331.1, 332.1 $[M+H]^+$.

[1462] 단계 3: **4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(I-72)**



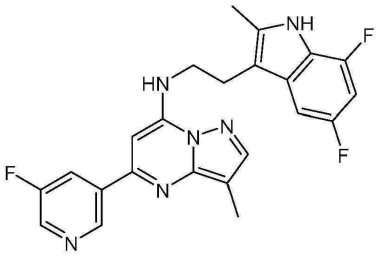
[1463]

[1464] 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(90.00mg, 220.37μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(62.10mg, 440.73μmol, 2당량), Cs_2CO_3(215.40mg, 661.10μmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(16.12mg, 22.04μmol, 0.1당량)을 1,4-디옥산(3mL) 및 물(0.6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용-HPLC(HCl 조건, 컬럼: 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 37% 내지 67%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(52.48mg, 104.79μmol, 47.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1465] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[1466] **실시예 72**

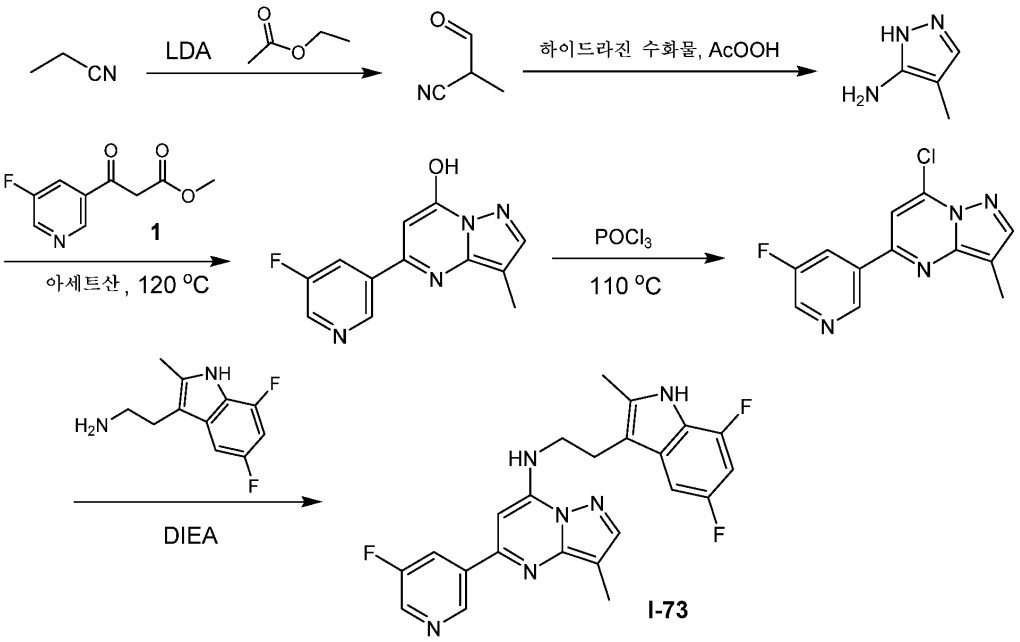
[1467] I-73의 합성



[1468]

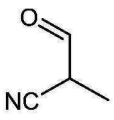
[1469] I-73

[1470] 합성 반응식:



[1471]

[1472] 단계 1: 2-메틸-3-옥소-프로판니트릴

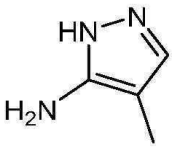


[1473]

[1474] THF(20mL) 중의 DIPA(1.84g, 18.16mmol, 2.57mL, 1당량)의 용액에 *n*-BuLi(*n*-헥산 중의 2.5M, 7.63mL, 1.05당량)를 가하였다. 혼합물을 -65℃에서 30분 동안 교반하였다. THF(10mL) 중의 프로판니트릴(1g, 18.16mmol, 1.30mL, 1당량)의 용액을 상기 혼합물 내로 적가하였다. 혼합물을 -65℃에서 30분 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. THF(10mL) 중의 에틸 포르메이트(1.41g, 19.06mmol, 1.53mL, 1.05당량)의 용액을 적가하고, 이를 -65℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45)는 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액(50mL)의 첨가에 의해 -65℃에서 켄칭시키고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며, 여과액을 감압하에 농축시켜 2-메틸-3-옥소-프로판니트릴(1.1g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1475] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.60 (s, 1H), 3.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

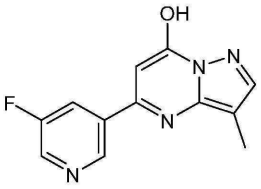
[1476] 단계 2: **4-메틸-1*H*-피라졸-5-아민**

[1477] 

[1478] EtOH(12mL) 중의 2-메틸-3-옥소-프로판니트릴(1.1g, 13.24mmol, 1당량)의 용액에 AcOH(1.39g, 23.17mmol, 1.32mL, 1.75당량) 및 하이드라진(550.00mg, 17.16mmol, 620.77μL, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10)는 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 $NaHCO_3$ 용액(100mL)으로 희석하고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 화합물 4-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(230mg, 2.37mmol, 17.9% 수율, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

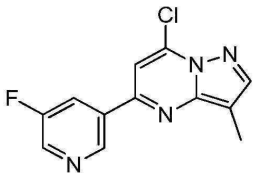
[1479] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13 (s, 1H), 1.94-1.92 (m, 3H).

[1480] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올**

[1481] 

[1482] AcOH(6mL) 중의 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(400mg, 1.99mmol, 1당량)의 용액에 4-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(230mg, 2.37mmol, 1.19당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올(500mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 245.2 $[M+H]^+$.

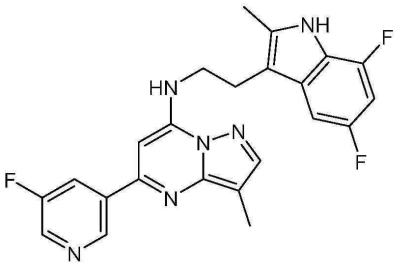
[1483] 단계 4: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘**

[1484] 

[1485] $POCl_3$(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올(500mg, 655.14μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 $POCl_3$을 제거하였다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(145mg, 552.02μmol, 84.3% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1486] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.47 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 262.9, 264.9 $[M+H]^+$.

[1487] 단계 5: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(2,5,7-트리플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-73)**



[1488]

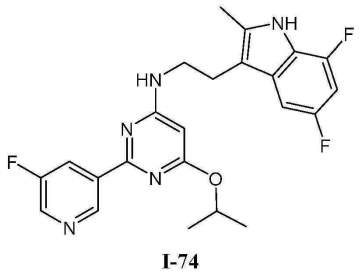
[1489] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(40mg, 152.28μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(157.45mg, 1.22mmol, 212.19μL, 8.0당량) 및 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(54.87mg, 182.74μmol, 1.2당량, 옥살산 염)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 42% 내지 62%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 화합물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(2,5,7-트리플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(15.56mg, 27.91μmol, 18.3% 수율, 98.6% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR

[1490] (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 2.2, 9.5, 11.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$.

[1491] **실시예 73**

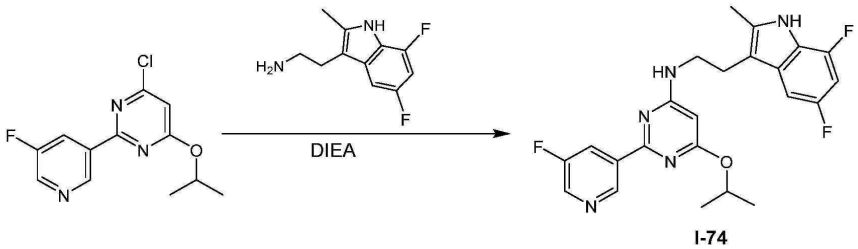
[1492] **I-74의 합성**



I-74

[1493]

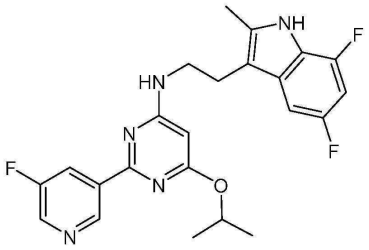
[1494] **합성 반응식**:



I-74

[1495]

[1496] 단계 1: ***N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(I-74)**



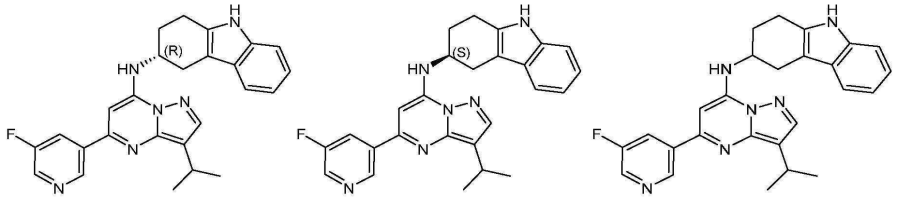
[1497]

[1498] *i*-PrOH(5mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(90mg, 322.77μmol, 1.0당량), 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(145.37mg, 484.15μmol, 1.5당량, 옥살산 염) 및 DIEA(333.71mg, 2.58mmol, 449.75μL, 8당량)를 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 6시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제한 다음, 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 10분)에 의해 재정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 *N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(26.48mg, 48.07μmol, 14.9% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1499] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.2 $[M+H]^+$.

[1500] **실시예 74**

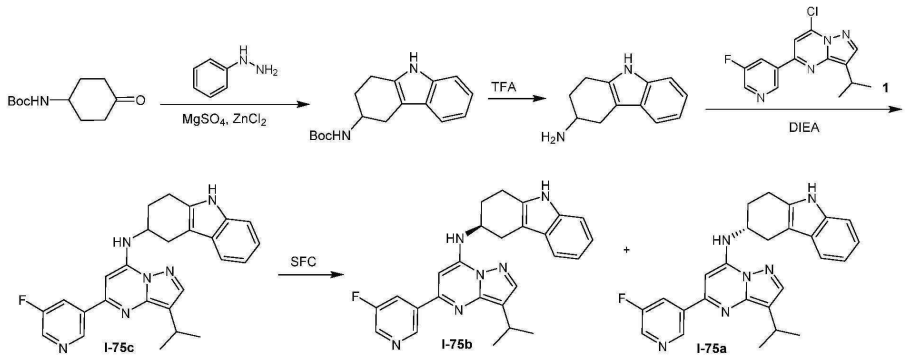
[1501] **I-75a, I-75b 및 I-75c의 합성**



I-75a **I-75b** **I-75c**

[1502]

[1503] **합성 반응식**:



[1504]

[1505] 단계 1: **3급-부틸 *N*-(2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트**

[1506]

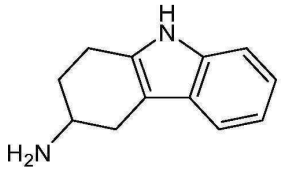
[1507] DCM(30mL) 중의 3급-부틸 *N*-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(1g, 4.69mmol, 1.00mL, 1당량)의 용액에 $MgSO_4$(564.38mg, 4.69mmol, 1당량) 및 페닐하이드라진(507.05mg, 4.69mmol, 460.96μL, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, $MgSO_4$를 여과시키고, 여과액을 감압하에 증발시켰다. 생성된 갈색 오일을 톨루엔(20mL) 중에 용해시키고, $ZnCl_2$(3.20g, 23.44mmol, 5당량)를 가하며, 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여화합물 3급-부틸 *N*-(2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(700mg, 1.96mmol, 41.7% 수율, 80.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ ppm 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.57-2.31 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

[1508] ES-LCMS *m/z* 231.1 $[M-t\text{-Bu}+H]^+$.

[1509] 단계 2: **2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**

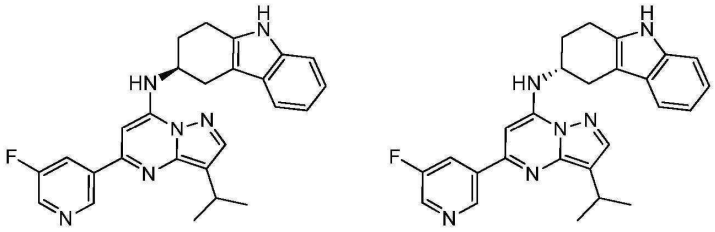
[1510] 

[1511] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 *N*-(2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일)카바메이트(700mg, 1.96mmol, 1당량)의 용액에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2.0mL, 13.81당량)를 가하였다. 혼합물을 28℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 물(30mL)로 희석하고, 1% NaOH 용액에 의해 pH = 10로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며, 여과액을 감압하에 농축시켜 2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(400mg, 1.80mmol, 92.3% 수율, 84.0% 순도)을 흑갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 187.0 $[M+H]^+$.

[1512]

[1513] 단계 3: **(3*S*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-75b) & (3*R*)-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-75a)**



[1514]

[1515] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(153.06mg, 515.96μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(200.05mg, 1.55mmol, 269.60μL, 3.0당량) 및 2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(145.09mg, 654.35μmol, 1.27당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.80)에 의해 정제하였다. 화합물들을 SFC(조건: 컬럼: AD(250mm x 30mm, 5㎛); 이동상: [0.1%NH_3H_2O EtOH]; B%: 45% 내지 45%, 분)에 의해 분리하였다. 분리 후 용액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(36.18mg, 65.79μmol, 12.8% 수율, 100.0% 순도, 3HCl 염)(Rt = 4.768분, ee% = 100.0 및 $[\alpha]_D^{29}$ = -3.430(*i*-ProH, c = 0.107 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하고;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.18-2.93 (m, 3H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.2 $[M+H]^+$;

[1516]

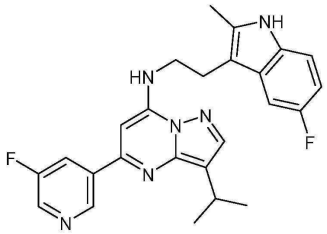
[1517] 나머지 에난티오머(36.49mg, 66.36μmol, 12.9% 수율, 100.0% 순도, 3HCl 염)(Rt = 5.778분, ee% = 96.4 및 $[\alpha]_D^{29}$ = +3.121(*i*-ProH, c = 0.104 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 3H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

[1518]

[1519] **실시예 75**

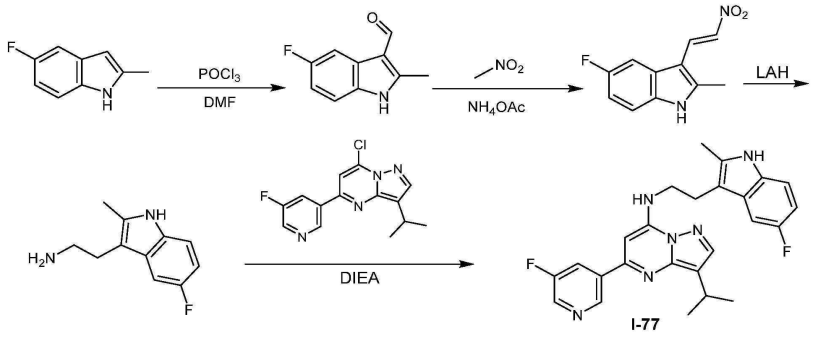
[1520] **I-77의 합성**



I-77

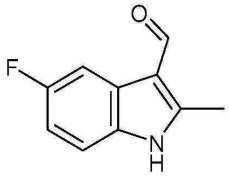
[1521]

[1522] **합성 반응식**:



[1523]

[1524] 단계 1: **5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드**



[1525]

[1526] DMF(40mL)에 $POCl_3$(4.11g, 26.82mmol, 2.49mL, 2당량)을 -20℃에서 10분에 걸쳐서 N_2 대기 하에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌(2g, 13.41mmol, 1당량)을 상기 용액에 가하고, 그 동안 온도를 -20℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 15℃로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100mL)에 의해 켄칭시키고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc =1 /0 내지 1/1,TLC : PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.67)에 의해 정제하여 5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드(1.3g, 5.73mmol, 42.7% 수율, 78.1% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

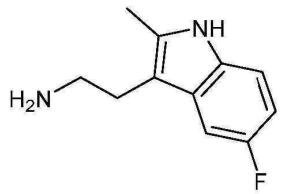
[1527] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 178.0 $[M+H]^+$.

[1528] 단계 2: **5-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌**

[1529]

[1530] 니트로메탄(45mL) 중의 5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-카브알데히드(1.1g, 4.85mmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(1.12g, 14.54mmol, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 니트로메탄을 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 5-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(0.92g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; ES-LCMS *m/z* 221.0 $[M+H]^+$.

[1531] 단계 3: **2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**



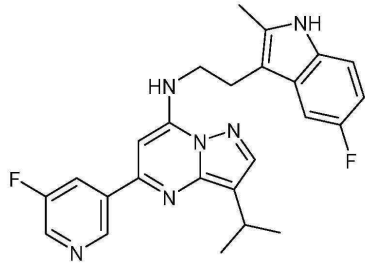
[1532]

[1533] THF(30mL) 중의 5-플루오로-2-메틸-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(1.40g, 6.36mmol, 1당량)의 용액에 LAH(1M, 31.79mL, 5당량)를 0℃에서 가하였다. 첨가 후, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF(10mL)로 희석한 다음, 물(1.4mL), 10% NaOH(1.4mL) 및 물(4.2mL)을 순서대로 0℃에서 첨가하여 켄칭시켰다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(1.0g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.14 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 10.0 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$.

[1534]

[1535] 단계 4: ***N*-[2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-77)**



[1536]

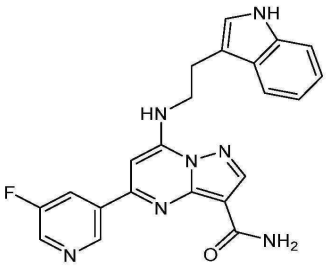
[1537] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(64.30mg, 216.75 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(140.07mg, 1.08mmol, 188.77 μL, 5당량) 및 2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(50mg, 260.10 μmol, 1.2당량)을 가하고 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *i*-PrOH를 제거하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 7분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(5-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(17.49mg, 31.46 μmol, 14.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 6.59 (J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 447.1 $[M+H]^+$.

[1538]

[1539] **실시예 76**

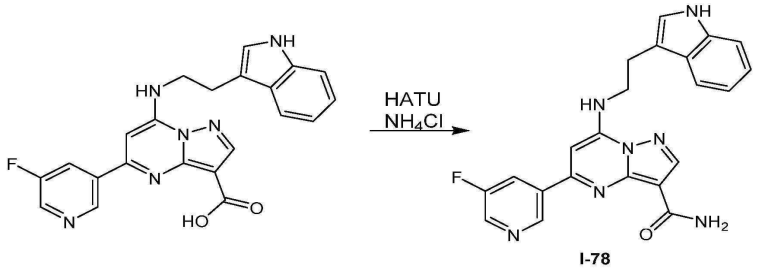
[1540] **I-78의 합성**



I-78

[1541]

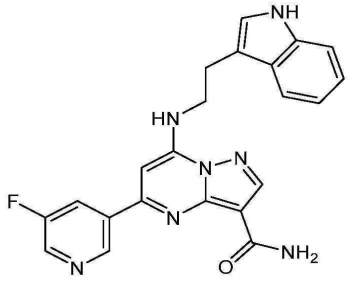
[1542] **합성 반응식:**



I-78

[1543]

[1544] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(I-78)**



[1545]

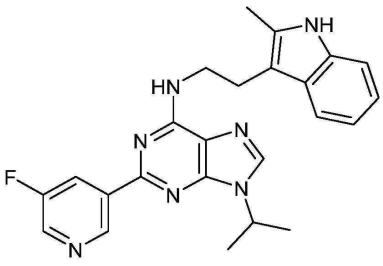
[1546] DMF(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(35mg, 84.05μmol, 1당량), HATU(63.92mg, 168.10μmol, 2당량), DIEA(32.59mg, 252.16μmol, 43.92μL, 3당량) 및 NH_4Cl(13.49mg, 252.16μmol, 3당량)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 36% 내지 56%, 10분)에 의해 정제하고 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(16.47mg, 31.08μmol, 37.0% 수율, 99.0% 순도, 3HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$.

[1547]

[1548] **실시예 77**

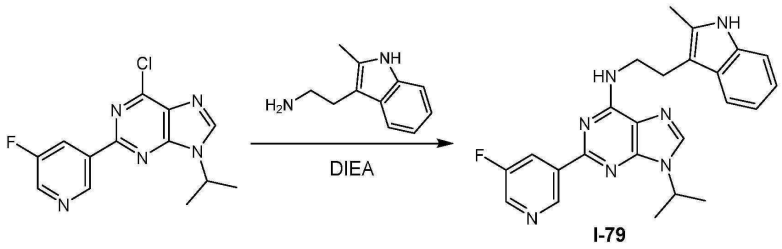
[1549] **I-79의 합성**



I-79

[1550]

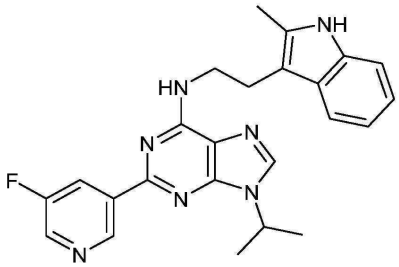
[1551] **합성 반응식:**



I-79

[1552]

[1553] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]퓨린-6-아민(I-79)**



[1554]

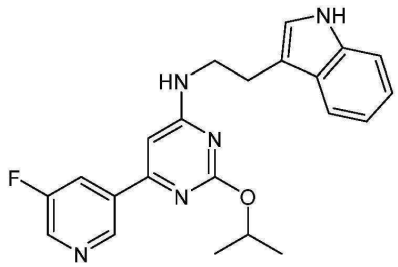
[1555] *i*-PrOH(3mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(52.08mg, 171.40 μmol, 1당량), 2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(29.87mg, 171.40 μmol, 1당량) 및 DIEA(66.46mg, 514.21 μmol, 89.57 μL, 3당량)의 혼합물을 55℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 42% 내지 72%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-*N*-[2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]퓨린-6-아민(18.99mg, 34.91 μmol, 20.4% 수율, 99.1% 순도, 3 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.27-9.11 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.13-5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.53 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.53 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 430.2 $[M+H]^+$.

[1556]

[1557] **실시예 78**

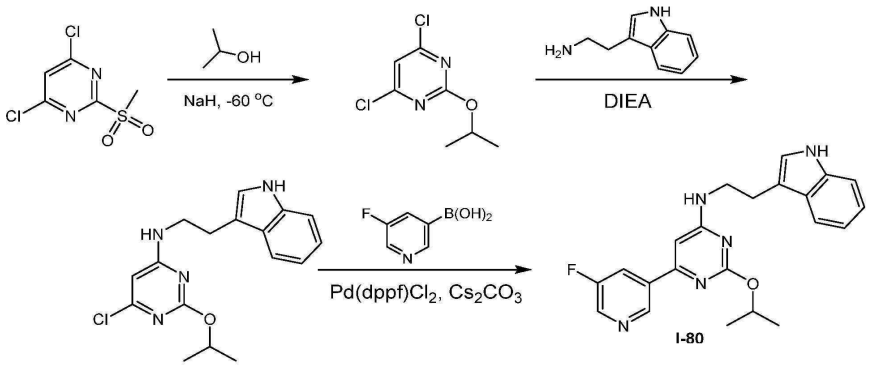
[1558] **I-80의 합성**



I-80

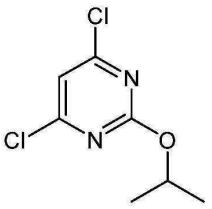
[1559]

[1560] **합성 반응식:**



[1561]

[1562] 단계 1: **4,6-디클로로-2-이소프로폭시-피리미딘**



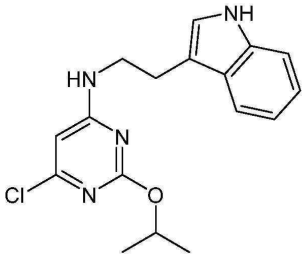
[1563]

[1564] 무수 THF(10mL) 중의 NaH(248.00mg, 6.20mmol, 광유 중의 60%, 1.41당량)의 현탁액에 *i*-PrOH(277.91mg, 4.62mmol, 354.03μL, 1.05당량)를 빙욕 및 N_2 대기 하에 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 현탁액을 -60℃로 냉각시키고, 무수 THF(10mL) 중의 6-디클로로-2-메틸설포닐-피리미딘(1g, 4.40mmol, 625.00μL, 1.0당량)을 적가하고 온도를 -55℃ 미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mL)에 서서히 붓고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 농축시켜 4,6-디클로로-2-이소프로폭시-피리미딘(565mg, 2.56mmol, 58.2% 수율, 94% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.02-6.96 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 206.9, 208.9 $[M+H]^+$.

[1565]

[1566] 단계 2: **6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-이소프로폭시-피리미딘-4-아민**

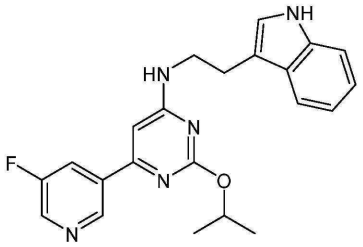


[1567]

[1568] *i*-PrOH(6mL) 중의 4,6-디클로로-2-이소프로폭시-피리미딘(200mg, 907.96μmol, 0.5당량)의 용액에 DIEA(704.07mg, 5.45mmol, 948.88μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(329.00mg, 2.05mmol, 1.13당량)을 가하였다. 혼합물을 26℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(290mg, 841.57μmol, 46.3% 수율, 96% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1569] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.24 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 330.9, 332.0 $[M+H]^+$.

[1570] 단계 3: **6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(I-80)**

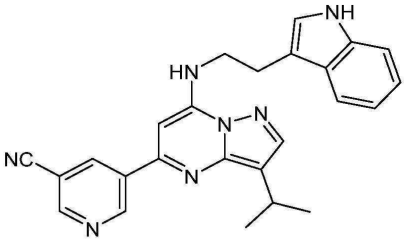
[1571] 

[1572] 6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(90mg, 261.18 μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(92.00mg, 652.94 μmol, 2.5당량), Cs_2CO_3(255.29mg, 783.53 μmol, 3.0당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(19.11mg, 26.12 μmol, 0.1당량)을 물(1.2mL) 및 1,4-디옥산(6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(15mL)로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건,컬럼: 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(43.81mg, 87.48 μmol, 33.5% 수율, 100% 순도, 3 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1573] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD+Na_2CO_3) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 5.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 392.0 $[M+H]^+$.

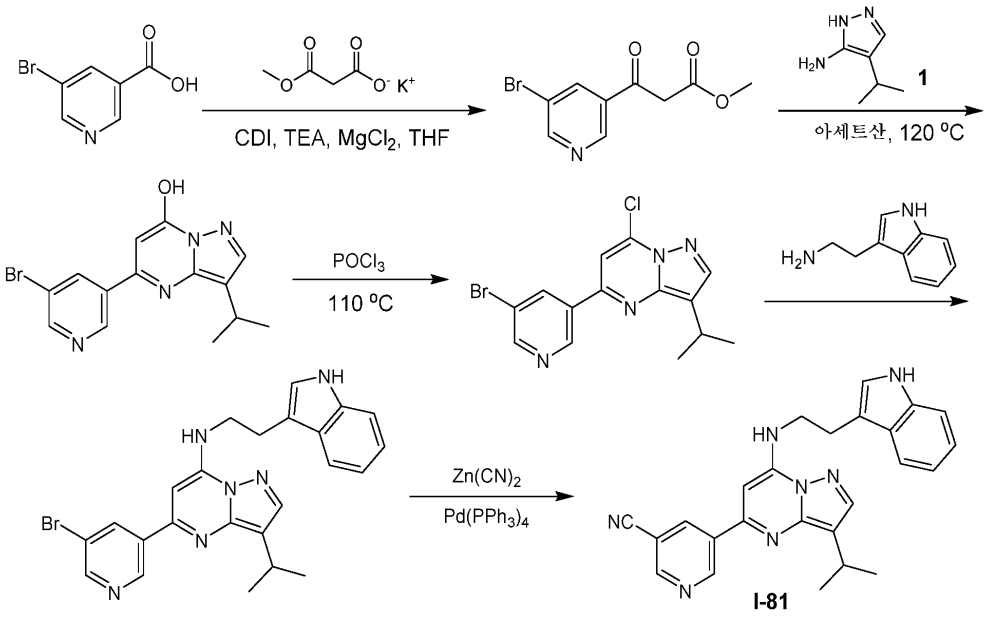
[1574] **실시예 79**

[1575] **I-81의 합성**

[1576] 

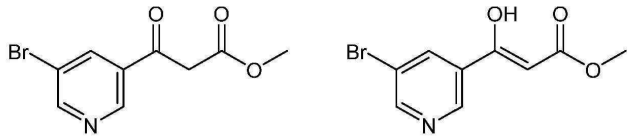
I-81

[1577] **합성 반응식:**



[1578]

[1579] 단계 1: **메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트**



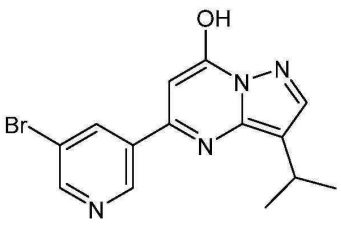
[1580]

[1581] THF(10mL) 중의 5-브로모피리딘-3-카복실산(1g, 4.95mmol, 1당량) 및 CDI(1.20g, 7.43mmol, 1.5당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, TEA(500.93mg, 4.95mmol, 689.03μL, 1당량)을 가하며, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, (3-메톡시-3-옥소-프로파노일)옥시칼륨(1+)(1.55g, 9.90mmol, 2당량) 및 $MgCl_2$(942.66mg, 9.90mmol, 406.32μL, 2당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 11시간 동안 교반하였다. 2N HCl을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 2로 조정하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(554mg, 1.50mmol, 30.4% 수율, 70% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07-9.06 (m, 1H), 8.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 259.9, 261.9 $[M+H]^+$.

[1582]

[1583] 단계 2: **5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**



[1584]

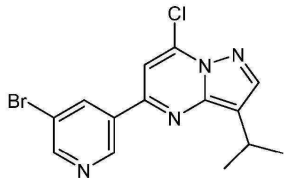
[1585] AcOH(10mL) 중의 메틸 3-(5-브로모-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(300mg, 813.74μmol, 1당량) 및 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(122.23mg, 976.49μmol, 1.2당량)의 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼

합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(450mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99-8.88 (m, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 1.39-1.33 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 333.0, 335.0 $[M+H]^+$.

[1586]

[1587] 단계 3: **5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘**



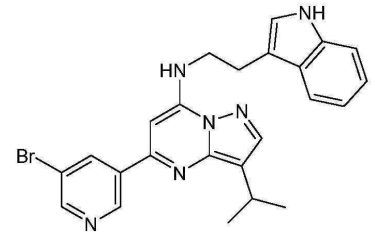
[1588]

[1589] $POCl_3$(8.2g, 53.48mmol, 4.97mL, 39.60당량) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(450mg, 1.35mmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(331mg, 847.20 μmol, 62.7% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 350.9, 352.9 $[M+H]^+$.

[1590]

[1591] 단계 4: **5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민**



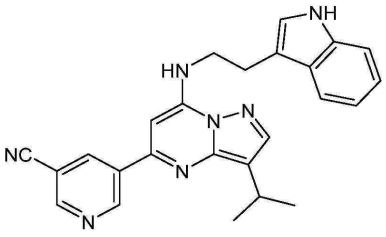
[1592]

[1593] *i*-PrOH(10mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-7-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 153.57 μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(36.91mg, 230.36 μmol, 1.5당량) 및 DIEA(59.54mg, 460.71 μmol, 80.25 μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(SiO_2, PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.28) 에 의해 정제하여 5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(70mg, 117.80 μmol, 76.7% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.84 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 474.9, 476.9 $[M+H]^+$.

[1594]

[1595] 단계 5: **5-[7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일] 피리딘-3-카보니트릴 (I-81)**



[1596]

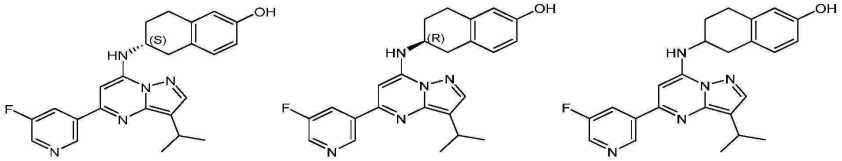
[1597] DMF(5mL) 중의 5-(5-브로모-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로 [1,5-a]피리미딘-7-아민(70mg, 117.80 μmol, 1당량), $Pd(PPh_3)_4$(13.61mg, 11.78 μmol, 0.1당량) 및 $Zn(CN)_2$(27.67mg, 235.60 μmol, 2당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 10분)에 의해 정제하여 5-[7-[2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일]피리딘-3-카보니트릴(18.46mg, 43.72 μmol, 37.1% 수율, 99.819% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 422.0 $[M+H]^+$.

[1598]

[1599] **실시예 80**

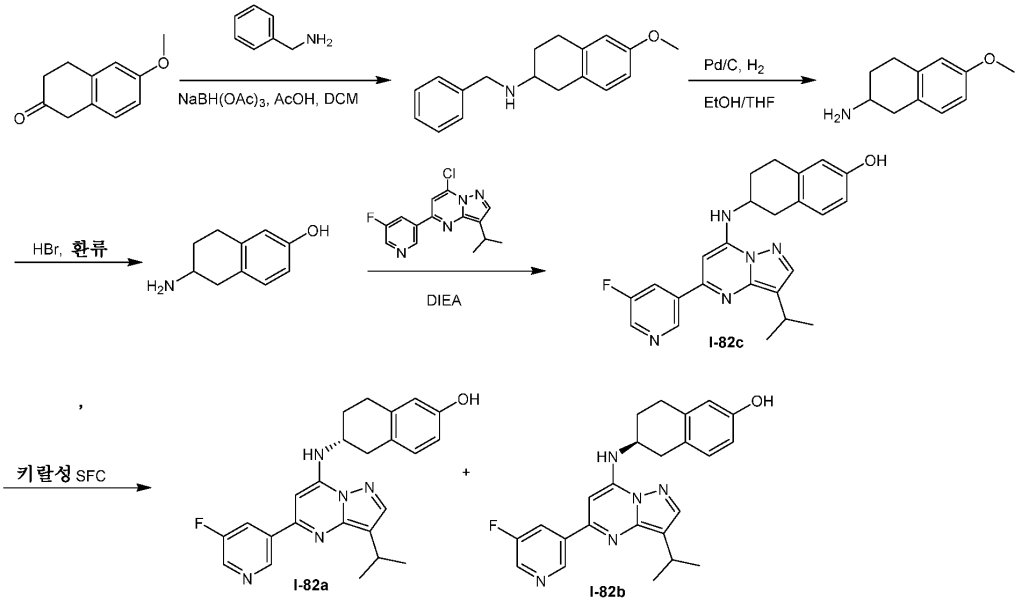
[1600] **I-82a, I-82b 및 I-82c의 합성**



I-82a **I-82b** **I-82c**

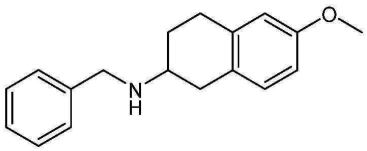
[1601]

[1602] **합성 반응식:**



[1603]

[1604] 단계 1: ***N*-벤질-6-메톡시-테트랄린-2-아민**



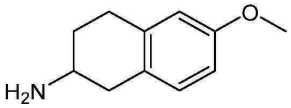
[1605]

[1606] 무수 DCM(5mL) 중의 6-메톡시테트랄린-2-온(300mg, 1.70mmol, 1당량)의 용액에 페닐메탄아민(182.43mg, 1.70mmol, 185.58μL, 1당량), AcOH(102.23mg, 1.70mmol, 97.37μL, 1당량) 및 $NaBH(OAc)_3$(541.24mg, 2.55mmol, 1.5당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 수성 NaOH(1M, 20mL)를 가하고, 혼합물을 DCM(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.67)에 의해 정제하여 *N*-벤질-6-메톡시-테트랄린-2-아민(255mg, 883.18μmol, 51.88% 수율, 92.6% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.38-7.28 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 268.2 $[M+H]^+$.

[1607]

[1608] 단계 2: **6-메톡시테트랄린-2-아민**



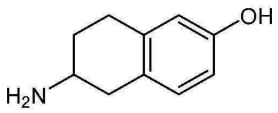
[1609]

[1610] 무수 EtOH(10mL) 및 무수 THF(10mL) 중의 *N*-벤질-6-메톡시-테트랄린-2-아민(255mg, 883.18μmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(10%, 255mg)를 N_2 대기 하에 가하였다. 상기 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(50psi) 하에 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 미정제 생성물 6-메톡시테트랄린-2-아민(210mg, 874.40μmol, 99.0% 수율, 73.8% 순도)을 흑색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.10 (ddt, J = 3.3, 5.1, 10.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 4.1, 15.5 Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 9.8, 15.5 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 178.3 $[M+H]^+$.

[1611]

[1612] 단계 3: **2-아미노테트랄린-6-올**



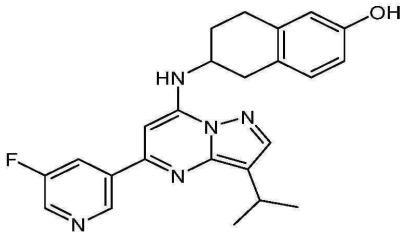
[1613]

[1614] HBr 용액(5mL) 중의 6-메톡시테트랄린-2-아민(210mg, 874.39μmol, 1당량)의 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물 2-아미노테트랄린-6-올(195mg, 350.66μmol, 40.10% 수율, 43.9% 순도, HBr)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 5.1, 15.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 5.1, 8.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 10.1, 15.4 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

[1615]

[1616] 단계 4: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올**



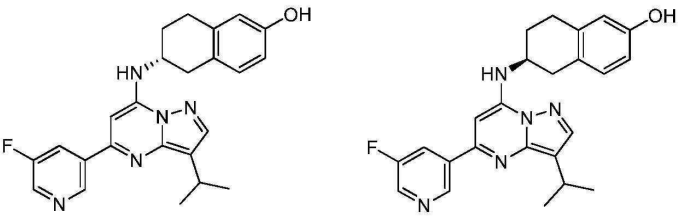
[1617]

[1618] *i*-prOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 337.09 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(130.70mg, 1.01mmol, 176.14 μL, 3당량) 및 2-아미노테트랄린-6-올(150.39mg, 404.51 μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. H_2O(10mL)를 가하고, EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(78mg, 184.97 μmol, 54.9% 수율, 99.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61-6.53 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$.

[1619]

[1620] 단계 5: **(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(I-82b) 및 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(I-82a)**



[1621]

[1622] 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(78mg, 184.97 μmol, 1당량)을 SFC(컬럼: AD (250 mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 40% 내지 40%, 분)에 의해 분리하였다. 분리 후 용액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(MeCN/H_2O용출제로서, 산성 조건, 기구: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 12분간 B가 55%로부터 85% / 유량: 25 mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(24.75mg, 50.47 μmol, 27.3% 수율, 100% 순도, 2HCl, SFC: T_R = 5.168분, ee = 100%, OR: $[\alpha]_D^{26.6}$ = 167.660)를 황색 고체로서 수득하고;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.61-6.55 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 4.6, 15.4 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.07 (dq, J = 5.5, 11.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 418.0 $[M+H]^+$;

[1623]

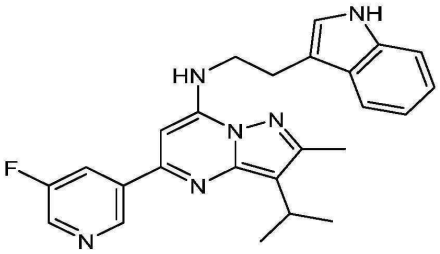
[1624] 나머지 에난티오머(26.47mg, 53.98μmol, 29.2% 수율, 100% 순도, 2HCl, SFC: T_R = 5.742분, ee = 100%, OR: $[\alpha]^{26.8}_D$ = -167.394)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (td, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.62-6.54 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 (tdd, J = 5.6, 11.6, 17.7 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 418.0 $[M+H]^+$.

[1625]

[1626] **실시예 81**

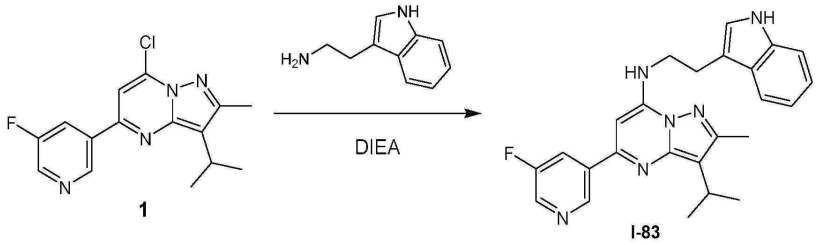
[1627] **I-83의 합성**



I-83

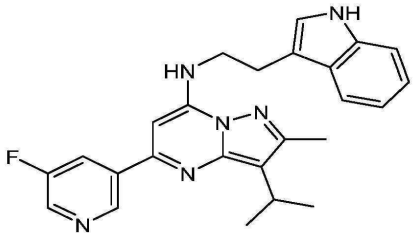
[1628]

[1629] **합성 반응식:**



[1630]

[1631] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-83)**



[1632]

[1633] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 160.79μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(25.76mg, 160.79μmol, 1당량) 및 DIEA(62.34mg, 482.37μmol, 84.02μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 12분)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-2-메

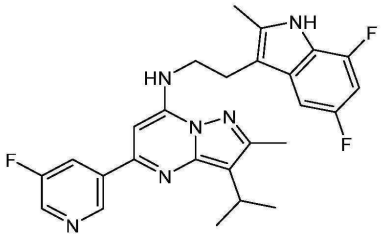
틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(41.24mg, 76.67 μmol, 47.7% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 429.3 $[M+H]^+$.

[1634]

[1635] **실시예 82**

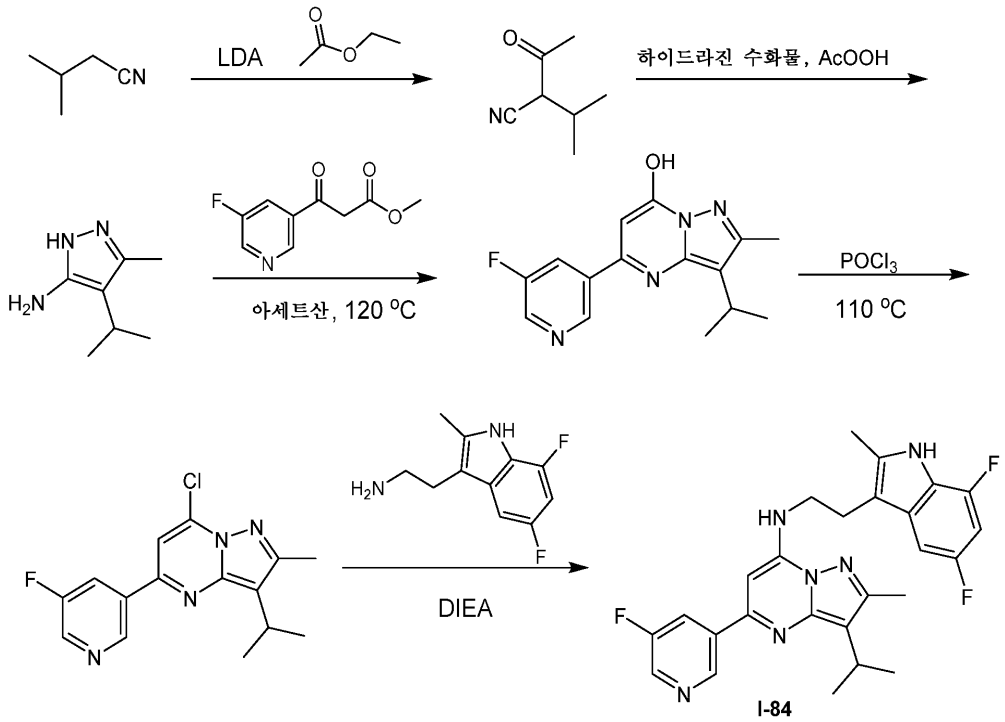
[1636] **I-84의 합성**



I-84

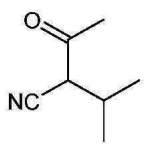
[1637]

[1638] **합성 반응식:**



[1639]

[1640] 단계 1: **2-아세틸-3-메틸-부탄니트릴**



[1641]

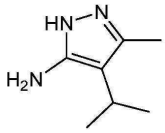
[1642] THF(10mL) 중의 DIPA(1.22g, 12.03mmol, 1.70mL, 1당량)의 혼합물에 n-BuLi(THF 중 2.5M, 5.05mL, 1.05당량)를 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 다음, 0℃로 가온하고 1시간 동안 교반

하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(10mL) 중의 3-메틸부탄니트릴(1g, 12.03mmol, 1.27mL, 1당량)을 적가하고, -78℃에서 15분 동안 교반하였다. THF(10mL) 중의 에틸 아세테이트(1.11g, 12.63mmol, 1.24mL, 1.05당량)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.74)는 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 혼합물을 2N HCl(10mL)로 켄칭시키고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하며 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.74) 에 의해 정제하여 2-아세틸-3-메틸-부탄니트릴(661mg, 4.22mmol, 35.1% 수율, 80.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1643] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H);

[1644] ES-LCMS: 정확한 질량이 발견되지 않았다.

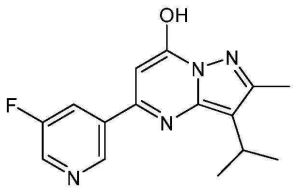
[1645] 단계 2: **4-이소프로필-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민**

[1646] 

[1647] EtOH(20mL) 중의 2-아세틸-3-메틸-부탄니트릴(750.00mg, 4.79mmol, 1당량), 하이드라진 수화물(311.96mg, 6.23mmol, 302.87μL, 1.3당량) 및 AcOH(503.76mg, 8.39mmol, 479.77μL, 1.75당량)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 포화 $NaHCO_3$(20mL)으로 희석하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 4-이소프로필-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(560mg, 3.62mmol, 75.5% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1648] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.82-2.69 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 140.2 $[M+H]^+$.

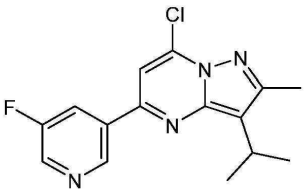
[1649] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[1650] 

[1651] AcOH(10mL) 중의 4-이소프로필-3-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(502.05mg, 3.25mmol, 0.8당량) 및 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(816.33mg, 4.06mmol, 1당량)의 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1.2g, 미정제)을 보라색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1652] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 3H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 287.2 $[M+H]^+$.

[1653] 단계 4: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

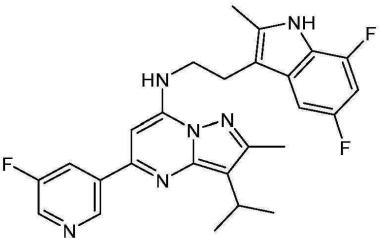
[1654] 

[1655] $POCl_3$(16.3g, 106.31mmol, 9.88mL, 25.36당량) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1.2g, 4.19mmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(381mg, 1.23mmol, 29.2% 수율, 98.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 305.0 $[M+H]^+$.

[1656]

[1657] 단계 5: ***N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-84)**

[1658] 

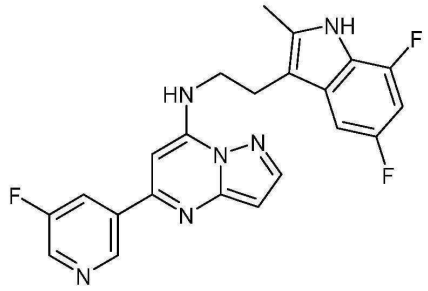
[1659] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 160.79μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(33.80mg, 160.79μmol, 1당량) 및 DIEA(62.34mg, 482.36μmol, 84.02μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 58% 내지 78%, 10분)에 의해 정제하여 *N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(32.01mg, 54.45μmol, 33.9% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 479.3 $[M+H]^+$.

[1660]

[1661] **실시예 83**

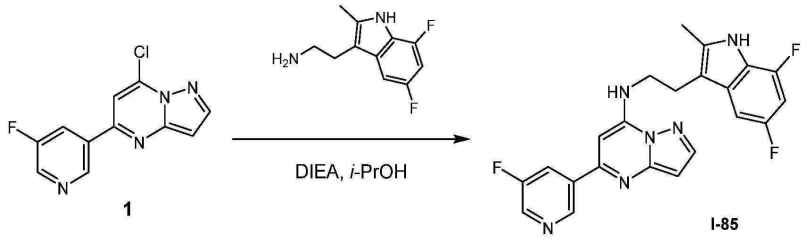
[1662] I-85의 합성



I-85

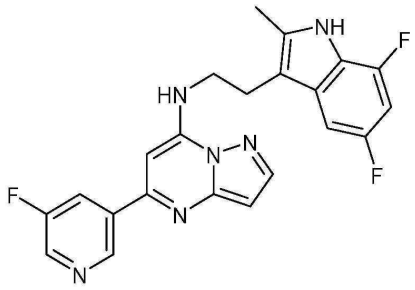
[1663]

[1664] 합성 반응식:



[1665]

[1666] 단계 1: *N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-85)



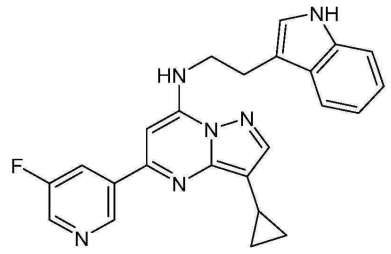
[1667]

[1668] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(40mg, 147.68μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(60mg, 153.73μmol, 1.04당량, 2 옥살산) 및 DIEA(60.00mg, 464.24μmol, 80.86μL, 3.14당량)의 혼합물을 50℃에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 52%, 12분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 *N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(22.94mg, 43.14μmol, 29.2% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1669] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 2.4, 9.6, 11.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 423.2 $[M+H]^+$.

[1670] 실시예 84

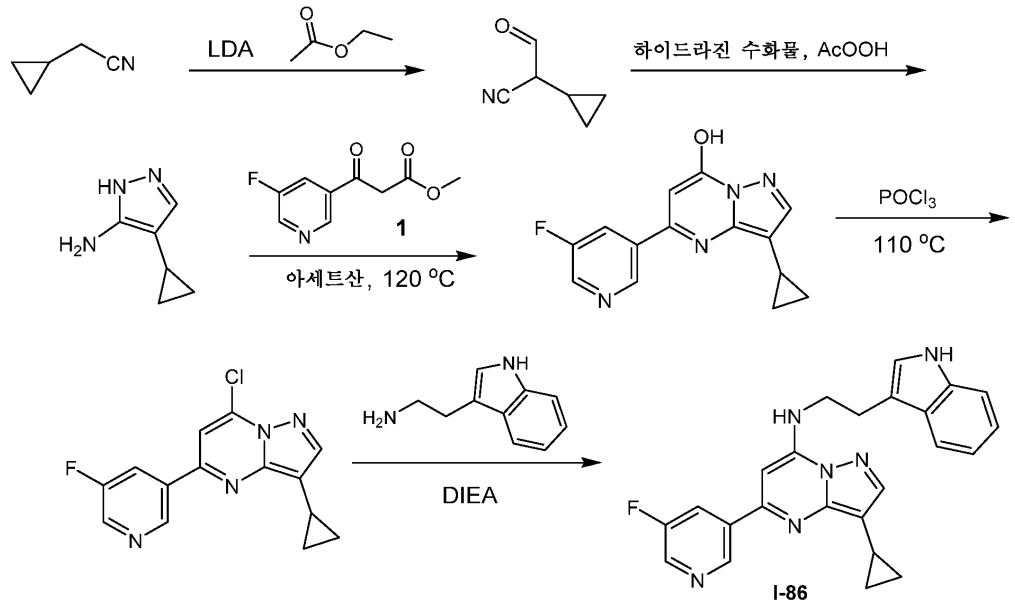
[1671] I-86의 합성



I-86

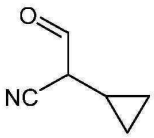
[1672]

[1673] 합성 반응식:



[1674]

[1675] 단계 1: 2-사이클로프로필-3-옥소-프로판니트릴

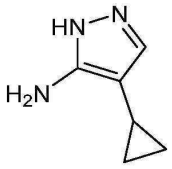


[1676]

[1677] THF(15mL) 중의 DIPA(3.74g, 36.98mmol, 5.23mL, 1당량)의 용액에 *n*-BuLi(*n*-헥산 중의 2.5M, 15.53mL, 1.05당량)를 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. THF(15mL) 중의 2-사이클로프로필아세토니트릴(3g, 36.98mmol, 3.42mL, 1당량)의 용액을 상기 혼합물 내로 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. THF(15mL) 중의 에틸 포르메이트(2.88g, 38.88mmol, 3.13mL, 1.05당량)의 용액을 적가하고 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 12시간 동안 가온하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)는 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 1N HCl 용액(50mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭시키고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 화합물 2-사이클로프로필-3-옥소-프로판니트릴(3.4g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1678] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H).

[1679] 단계 2: **4-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-아민**



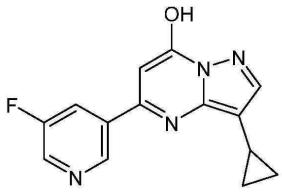
[1680]

[1681] EtOH(30mL) 중의 2-사이클로프로필-3-옥소-프로판니트릴(3.4g, 31.16mmol, 1당량)의 용액에 AcOH(3.27g, 54.52mmol, 3.12mL, 1.75당량) 및 하이드라진(1.30g, 40.50mmol, 1.46mL, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.10)는 하나의 주요 신규 지점이 검측되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 $NaHCO_3$ 용액(200mL)으로 희석하고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.70)에 의해 정제하여 4-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-아민(1.7g, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1682] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.04 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.49-0.41 (m, 2H);

[1683] ES-LCMS *m/z* 원하는 MS가 검측되지 않았다.

[1684] 단계 3: **3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올**

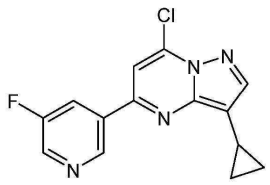


[1685]

[1686] AcOH(6mL) 중의 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(500mg, 2.49mmol, 1당량)의 용액에 4-사이클로프로필-1*H*-피라졸-5-아민(370.54mg, 3.01mmol, 1.21당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올(830mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1687] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (td, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.05 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.73-0.64 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 271.2 $[M+H]^+$.

[1688] 단계 4: **7-클로로-3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘**



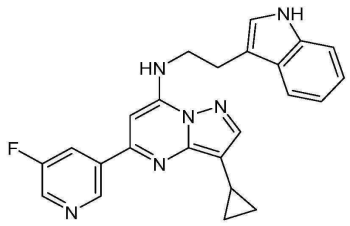
[1689]

[1690] $POCl_3$(5mL) 중의 3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-올(830mg, 3.07mmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 화합물 7-클로로-3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(290mg, 924.12 μmol,

30.1% 수율, 92.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1691] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (td, J = 2.1, 9.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.17 (tt, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 289.0, 291.0 $[M+H]^+$.

[1692] 단계 5: **3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민 (I-86)**

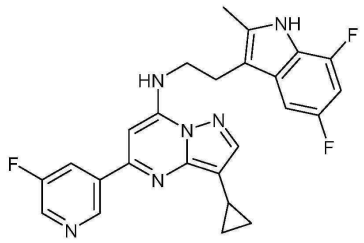
[1693] 

[1694] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(45mg, 143.40 μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(55.60mg, 430.19 μmol, 74.93 μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(29.87mg, 186.42 μmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건,컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 43% 내지 73%, 10분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(40.50mg, 77.61 μmol, 54.1% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1695] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 412.9 $[M+H]^+$.

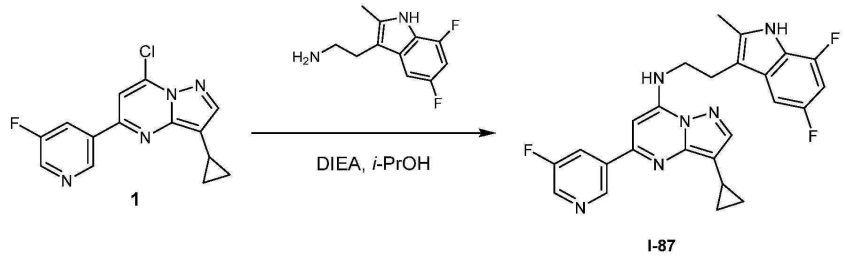
[1696] **실시예 85**

[1697] **I-87의 합성**

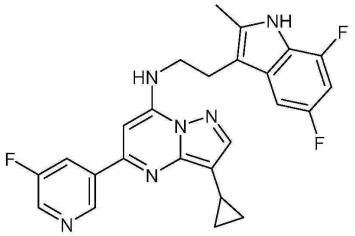
[1698] 

I-87

[1699] **합성 반응식:**

[1700] 

[1701] 단계 1: **3-사이클로프로필-*N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-87)**



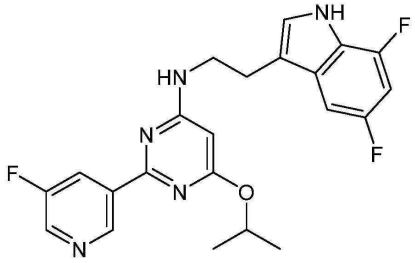
[1702]

[1703] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-3-사이클로프로필-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(40mg, 127.46 μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(54.72mg, 140.21 μmol, 1.1당량, 2 옥살산) 및 DIEA(0.055g, 425.56 μmol, 74.12 μL, 3.34당량)의 혼합물을 50℃에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 12분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조시켜 3-사이클로프로필-*N*-(2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)-5-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(22.33mg, 37.39 μmol, 29.3% 수율, 95.7% 순도, 3HCl)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1704] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.49-6.35 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.79-0.67 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 463.2 $[M+H]^+$.

[1705] **실시예 86**

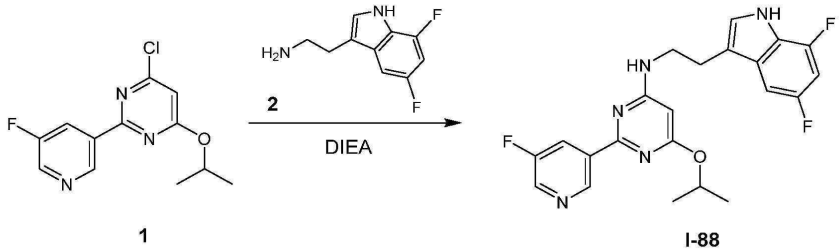
[1706] **I-88의 합성**



I-88

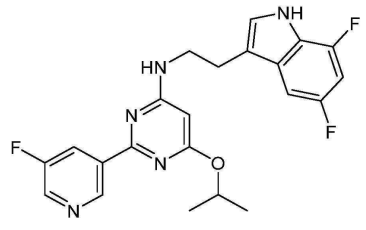
[1707]

[1708] **합성 반응식:**



[1709]

[1710] 단계 1: ***N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민 (I-88)**



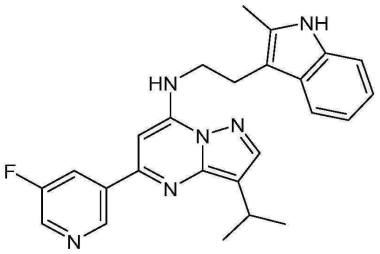
[1711]

[1712] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(55mg, 172.59 μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(50.31mg, 225.64 μmol, 1.31당량) 및 DIEA(66.92mg, 517.77 μmol, 90.19 μL, 3.0당량)를 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 125℃에서 6시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 um; 이동상: [물(0.05% HCl) - ACN]; B%: 65% 내지 95%, 12분)에 의해 정제였다. 원하는 분획을 동결건조하여 *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘-4-아민(15.59mg, 28.70 μmol, 16.6% 수율, 98.81% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1713] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 428.2 $[M+H]^+$.

[1714] **실시예 87**

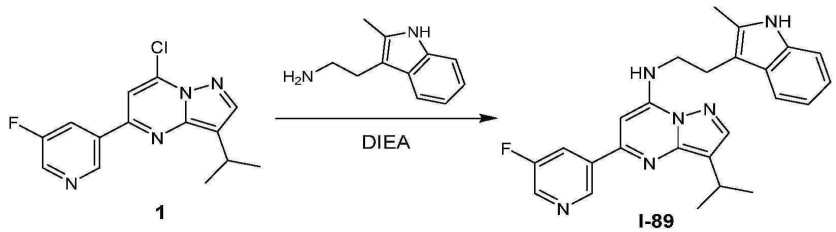
[1715] **I-89의 합성**



I-89

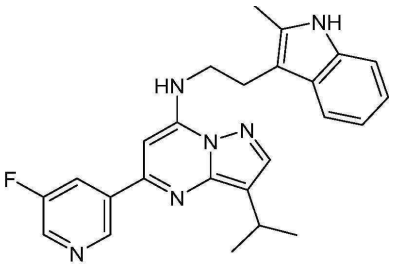
[1716]

[1717] **합성 반응식:**



[1718]

[1719] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (I-89)**



[1720]

[1721] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 132.08 μmol, 1당량) 및 2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(34.52mg, 198.13 μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(51.21mg, 396.25 μmol, 69.02 μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 47% 내지 72%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(47.07mg, 86.87 μmol, 65.8%

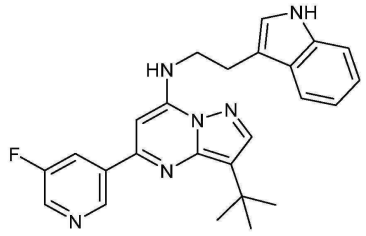
수율, 99.3% 순도, 3HCl)을 적색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.69 (dquin, J = 1.3, 7.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 429.3 $[M+H]^+$.

[1722]

[1723] **실시예 88**

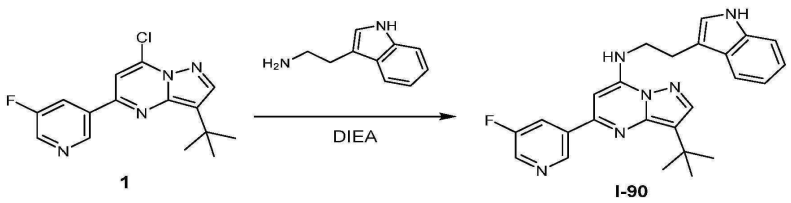
[1724] **I-90의 합성**



I-90

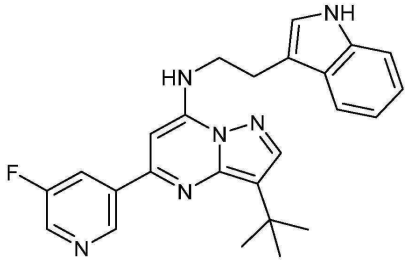
[1725]

[1726] **합성 반응식:**



[1727]

[1728] 단계 1: **3-3급-부틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-90)**



[1729]

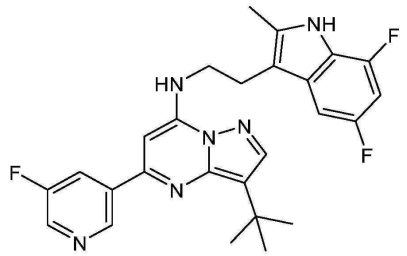
[1730] *i*-PrOH(10mL) 중의 3-3급-부틸-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 128.63μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(30.91mg, 192.95μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(49.87mg, 385.89μmol, 67.21μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70% 내지 90%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-3급-부틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(42.66mg, 78.86μmol, 61.3% 수율, 99.4% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.83 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 429.3 $[M+H]^+$.

[1731]

[1732] **실시예 89**

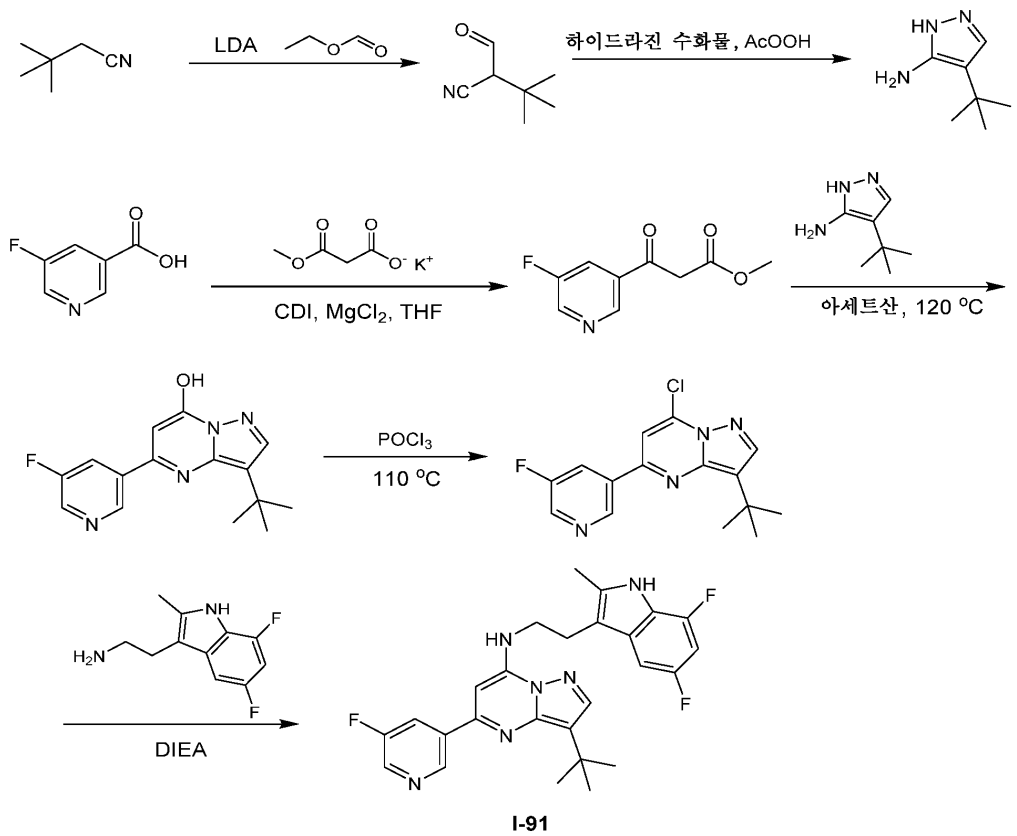
[1733] I-91의 합성



I-91

[1734]

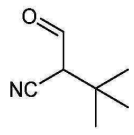
[1735] 합성 반응식:



I-91

[1736]

[1737] 단계 1: 2-포르밀-3,3-디메틸-부탄니트릴



[1738]

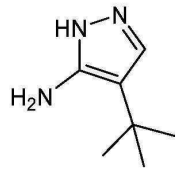
[1739] THF(20mL) 중의 DIPA(833.20mg, 8.23mmol, 1.16mL, 1당량)의 혼합물에 *n*-BuLi(2.5M, 3.46mL, 1.05당량)을 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한 다음, 0℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(15mL, 무수) 중에 용해된 3,3-디메틸부탄니트릴(800mg, 8.23mmol, 12.66mL, 1당량)을 적가하고 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. THF(15mL, 무수) 중의 에틸 포르메이트(640.46mg, 8.65mmol, 695.40μL, 1.05당량)의 용액을 적가하고 -78℃에서 40분 동안 교반한 다음, 혼합물을 5 내지 14℃로 16시간 동안 가온하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 반응 혼합물을 1*N* HCl 용액(50mL)의 첨가에 의해 -78℃에서 켄칭시키고 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, Rf = 0.34)에 의해 정제

하여 생성물 2-포르밀-3,3-디메틸-부탄니트릴(750mg, 5.39mmol, 65.5% 수율, 90.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

[1740] 9.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H).

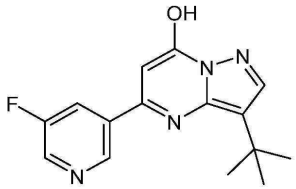
[1741] 단계 2: **4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-아민**

[1742] 

[1743] EtOH(20mL) 중의 2-포르밀-3,3-디메틸-부탄니트릴(750mg, 5.39mmol, 1당량), 하이드라진(224.65mg, 7.01mmol, 253.56μL, 1.3당량) 및 AcOH(566.71mg, 9.44mmol, 539.73μL, 1.75당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 80 내지 90℃(환류)에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.55)는 대부분의 출발 물질이 소비되고 극성이 더 큰 하나의 주요한 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔기를 H_2O(20mL)로 희석하고 $NaHCO_3$ 고체를 사용하여 pH를 9-10으로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-아민(750mg, 5.39mmol, 99.9% 수율, 미정제 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

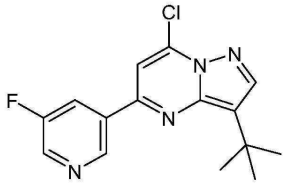
[1744] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.12 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

[1745] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[1746] 

[1747] AcOH(20mL) 중의 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(1.08g, 5.37mmol, 1당량)의 용액에 4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-아민(747.23mg, 5.37mmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 미정제 생성물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1.46g, 5.36mmol, 100.0% 수율, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1748] 단계 4: **3-3급-부틸-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘**

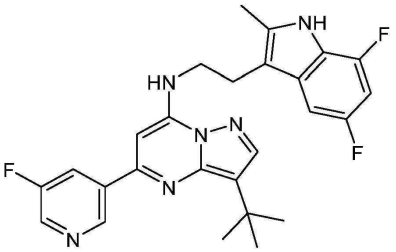
[1749] 

[1750] $POCl_3$(37.81g, 246.59mmol, 22.92mL, 42.28당량) 중의 3-3급-부틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(1.67g, 5.83mmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 DCM(50mL x 2)로 희석하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.48)에 의해 정제하여 생성물 3-3급-부틸-7-클로로-5-(5-플루오

로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(950mg, 3.05mmol, 52.4% 수율, 98.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1751] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 1.56 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 305.1, 307.1 $[M+H]^+$.

[1752] 단계 5: **3-3급-부틸-*N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-91)**

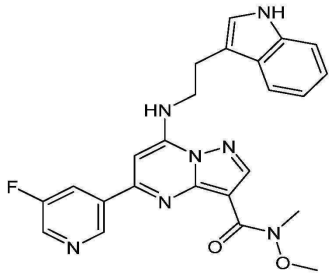
[1753] 

[1754] *i*-PrOH(10mL) 중의 3-3급-부틸-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 128.63 μmol, 1당량) 및 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1H-인돌-3-일)에탄아민(57.93mg, 192.95 μmol, 1.5당량, 옥살산)의 용액에 DIEA(49.87mg, 385.89 μmol, 67.21 μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70% 내지 90%, 12분)에 의해 정제하여 3-3급-부틸-*N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(34.14mg, 57.39 μmol, 44.6% 수율, 98.8% 순도, 3HCl)을 주황색 고체로서 수득하였다.

[1755] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.21 (s, 1H), 9.06-8.98 (m, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.1, 9.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 2.2, 9.6, 11.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.71 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 479.3 $[M+H]^+$.

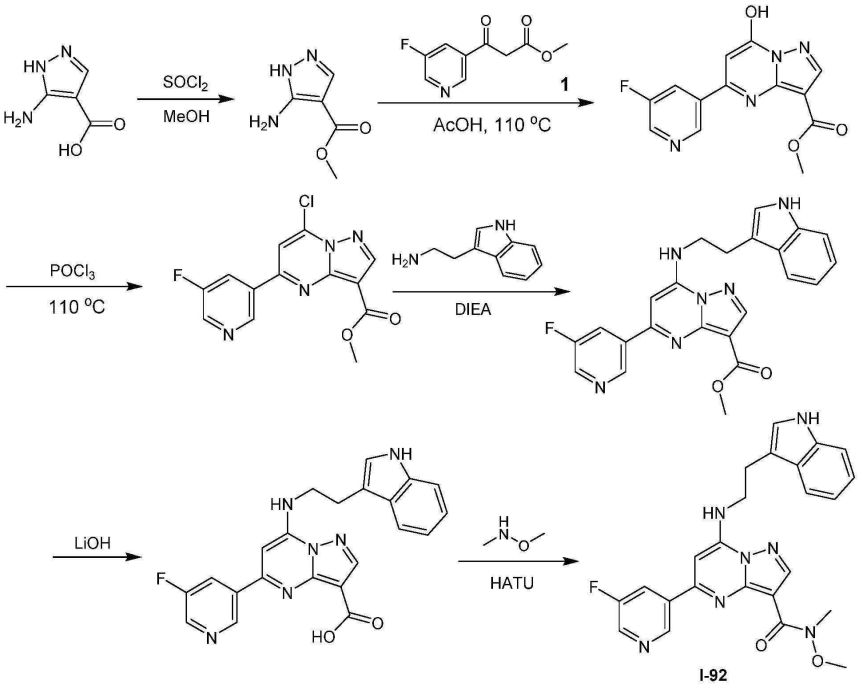
[1756] **실시예 90**

[1757] **I-92의 합성**

[1758] 

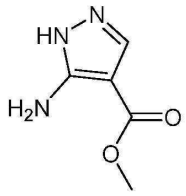
[1759] **I-92**

[1760] **합성 반응식:**



[1761]

[1762] 단계 1: **메틸 5-아미노-1*H*-피라졸-4-카복실레이트**



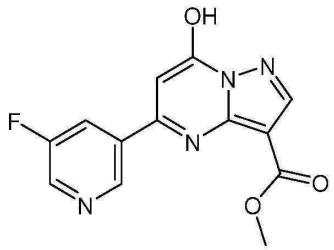
[1763]

[1764] HCl/MeOH(4M, 40mL, 20.34당량) 중의 5-아미노-1*H*-피라졸-4-카복실산(1g, 7.87mmol, 1당량)의 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 5-아미노-1*H*-피라졸-4-카복실레이트(1.4g, 7.49mmol, 95.2% 수율, 95.0% 순도, HCl)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 142.2

[1765] $[M+H]^+$.

[1766] 단계 2: **메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-하이드록시-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트**



[1767]

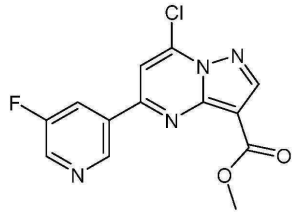
[1768] AcOH(5mL) 중의 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-옥소-프로파노에이트(160mg, 795.28μmol, 1당량)의 용액에 메틸 5-아미노-1*H*-피라졸-4-카복실레이트(148.67mg, 795.28μmol, 1당량, HCl)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-하이드록시-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(230mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계

에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 289.2 $[M+H]^+$.

[1769]

[1770] 단계 3: **메틸 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트**



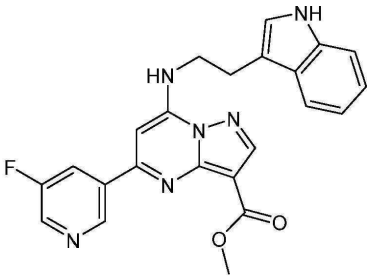
[1771]

[1772] $POCl_3$(5mL) 중의 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-하이드록시-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(230mg, 797.96μmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 30 mL/min에서 0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용출제)에 의해 정제하여 메틸 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(180mg, 516.50μmol, 64.7% 수율, 88.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.93 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 307.1, 309.1 $[M+H]^+$.

[1773]

[1774] 단계 4: **메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트**



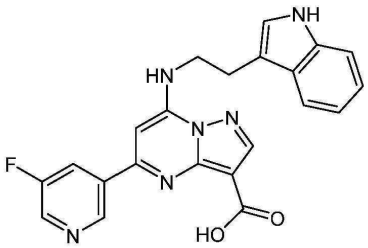
[1775]

[1776] *i*-PrOH(10mL) 중의 메틸 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(180mg, 516.50μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(82.75mg, 516.50μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(200.26mg, 1.55mmol, 269.90μL, 3당량)를 가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(120mg, 242.55μmol, 47.0% 수율, 87.0% 순도)를 회백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 431.1 $[M+H]^+$.

[1777]

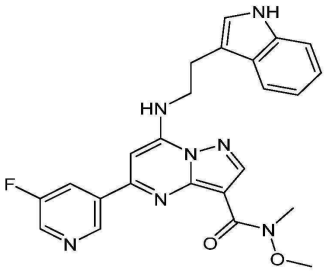
[1778] 단계 5: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산**

[1779] 

[1780] MeOH(2mL), THF(2mL) 및 물(4mL) 중의 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(60mg, 121.27 μmol, 1당량)의 용액에 $LiOH·H_2O$(72.00mg, 1.72mmol, 14.15당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 EtOAc(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(50mg, 84.05 μmol, 69.3% 수율, 70.0% 순도)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1781] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$.

[1782] 단계 6: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*-메톡시-*N*-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(I-92)**

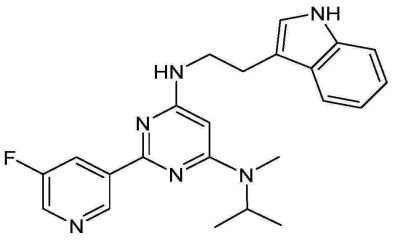
[1783] 

[1784] DCM(5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(50mg, 84.05 μmol, 1당량) 및 *N*-메톡시메탄아민(12.30mg, 126.08 μmol, 1.5당량, HCl)의 용액에 HATU(47.94mg, 126.08 μmol, 1.5당량) 및 TEA(17.01mg, 168.10 μmol, 23.40 μL, 2당량)를 가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 EtOAc(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 증발시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-*N*-메톡시-*N*-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복스아미드(20.19mg, 35.14 μmol, 41.8% 수율, 99.0% 순도, 3HCl)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1785] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 460.4 $[M+H]^+$.

[1786] **실시예 91**

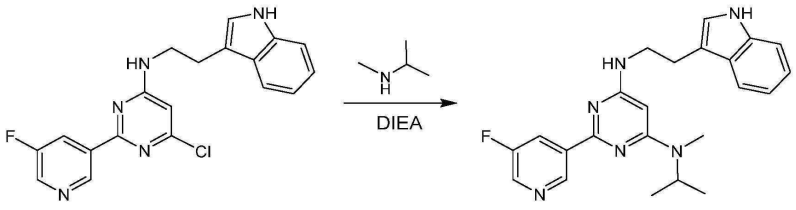
[1787] I-93의 합성



I-93

[1788]

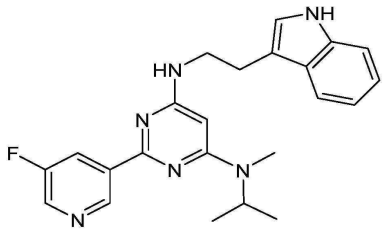
[1789] 합성 반응식:



I-93

[1790]

[1791] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4-이소프로필-*N*4-메틸-피리미딘-4,6-디아민(I-93)



[1792]

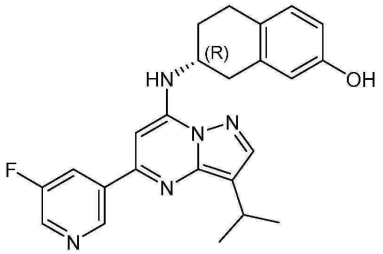
[1793] *i*-PrOH(2mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(60mg, 163.13 μmol, 1.0당량), *N*-메틸프로판-2-아민(702.00mg, 9.60mmol, 1mL, 58.84당량) 및 DIEA(63.25mg, 489.39 μmol, 85.24 μL, 3.0당량)를 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 125℃에서 10시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150 x 30mm x 4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 22% 내지 52%, 12분)에 의해 정제하고, 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*4-이소프로필-*N*4-메틸-피리미딘-4,6-디아민(19.96mg, 49.25 μmol, 30.2% 수율, 99.80% 순도, 3 HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD+Na_2CO_3) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 405.3 $[M+H]^+$.

[1794]

[1795] 실시예 92

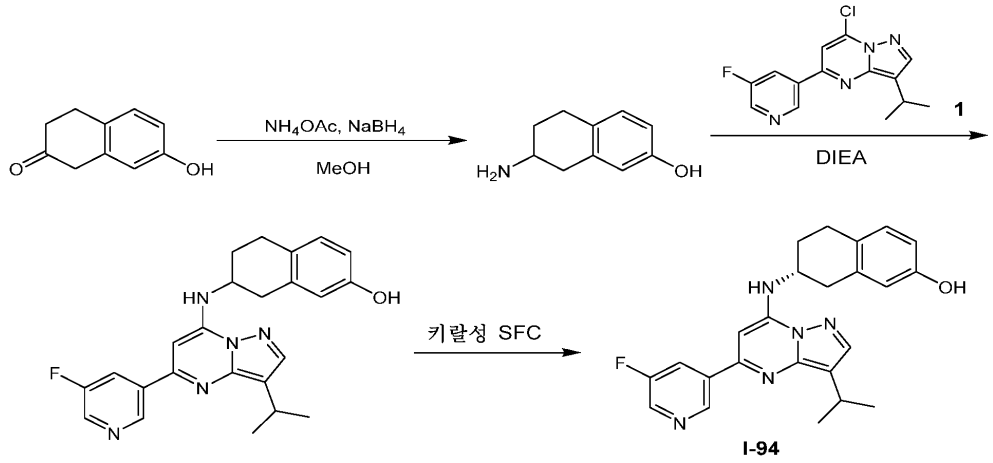
[1796] I-94a의 합성



I-94a

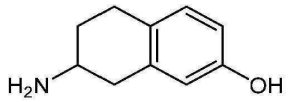
[1797]

[1798] 합성 반응식:



[1799]

[1800] 단계 1: 3-아미노테트랄린-6-올

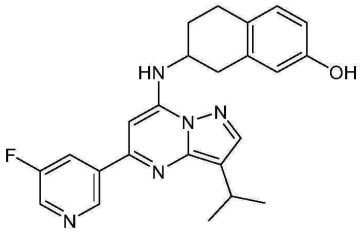


[1801]

[1802] 무수 MeOH(5mL) 중의 7-하이드록시테트랄린-2-온(500mg, 3.08mmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(7.13g, 92.49mmol, 30당량)를 가하였다. 5시간 동안 교반한 후, $NaBH_4$(349.88mg, 9.25mmol, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. H_2O(10mL)를 가하고, 혼합물을 EtOAc(20mL x 2)로 추출하였다. 수성 상을 3*N* HCl에 의해 pH = 6 내지 7로 조정하고 EtOAc(10mL x 2)로 추출하였다. 수성 상을 1 *N* NaOH에 의해 pH = 6 내지 7로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 동결건조시켜 고체를 수득하였다. 상기 고체를 *i*-PrOH(10mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고 농축시켜 3-아미노테트랄린-6-올(550mg, 2.66mmol, 86.4% 수율, 79.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1803] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 5.4, 15.5 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 164.3 $[M+H]^+$.

[1804] 단계 2: **3-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 테트랄린-6-올**



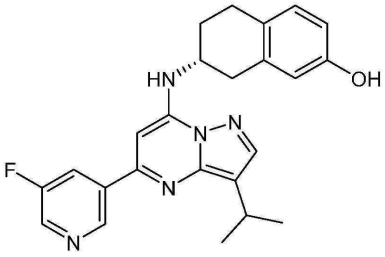
[1805]

[1806] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 330.21μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(128.03mg, 990.63μmol, 172.55μL, 3당량) 및 3-아미노테트랄린-6-올(204.67mg, 990.63μmol, 3당량)을 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. H_2O(10mL)를 가하고, 혼합물을 EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 3-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(63mg, 138.83μmol, 42.0% 수율, 92.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45-8.37 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66-6.56 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

[1807]

[1808] 단계 3: **(3*R*)-3-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 테트랄린-6-올 (I-94)**



[1809]

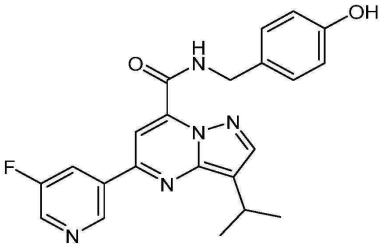
[1810] 3-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(100mg, 220.37μmol, 1당량)을 SFC(컬럼: Chiralcel OD 250*30 5u; 이동상: [0.1% $NH_3.H_2O$ EtOH]; B%: 45% 내지 45%, min)에 의해 분리하여 생성물(Rt = 3.922분)을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(MeCN/H_2O용출제로서, 산성 조건, 기구: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um / 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN / 구배: 10분간 B 50% 내지 80% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-3-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]테트랄린-6-올(19.02mg, 45.10μmol, 20.47% 수율, 99.0% 순도) ($[\alpha]^{25}_D$ = -23.996)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

[1811]

[1812] **실시예 93**

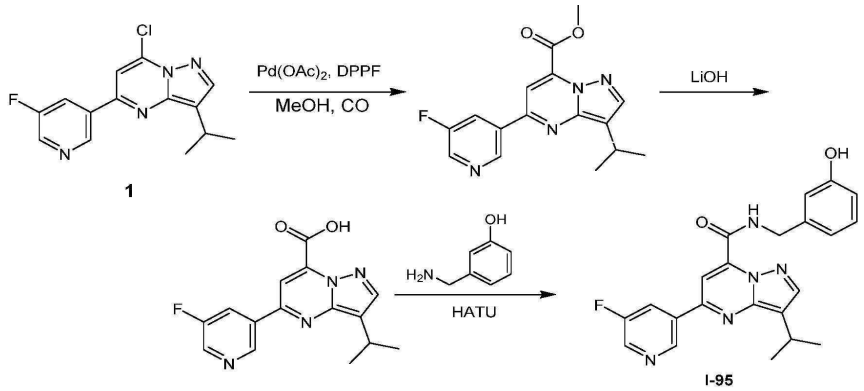
[1813] I-95의 합성



I-95

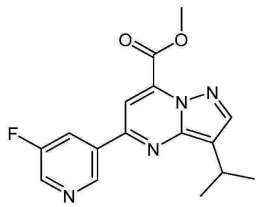
[1814]

[1815] 합성 반응식:



[1816]

[1817] 단계 1: 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실레이트

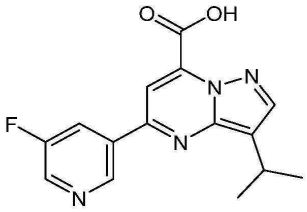


[1818]

[1819] DMF(10mL) 및 MeOH(8mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(270mg, 659.39μmol, 1당량, 71.0%)의 용액에 Et_3N (333.62mg, 3.30mmol, 458.90μL, 5.0당량), $Pd(OAc)_2$(22.21mg, 98.91μmol, 0.15당량) 및 DPPF(54.83mg, 98.91μmol, 0.15당량)를 가하였다. 혼합물을 CO(50psi)로 3회 퍼징하고 70℃에서 24시간 동안 CO(50psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.47)에 의해 정제하여 생성물 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실레이트(180mg, 538.32μmol, 81.6% 수율, 94.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1820] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 17.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.22-4.00(m, 3H), 3.47-3.45 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 315.3 $[M+H]^+$.

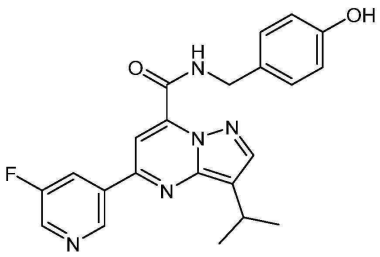
[1821] 단계 2: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실산**

[1822] 

[1823] MeOH(10mL), THF(10mL) 및 H_2O (5mL) 중의 메틸 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실레이트(180mg, 538.32 μmol, 1당량)의 용액에 LiOH(128.92mg, 5.38mmol, 10당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 H_2O(20mL)로 희석하고 1*N* HCl 용액을 사용하여 pH = 3 내지 4로 조정하고 DCM(20mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실산(100mg, 293.05 μmol, 54.4% 수율, 88.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1824] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (td, J = 2.3, 9.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.59-3.35 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 301.1 $[M+H]^+$.

[1825] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(3-하이드록시페닐)메틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복스아미드(I-95)**

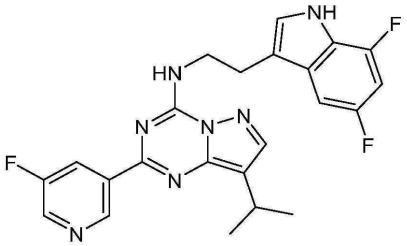
[1826] 

[1827] DCM(20mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실산(70mg, 205.14 μmol, 1당량) 및 3-(아미노메틸)페놀(50.53mg, 410.27 μmol, 2.0당량)의 용액에 HATU(117.00mg, 307.71 μmol, 1.5당량) 및 DIEA(79.54mg, 615.41 μmol, 107.19 μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 합한 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 47% 내지 77%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결 건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(3-하이드록시페닐)메틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복스아미드(16.16mg, 33.78 μmol, 16.5% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1828] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.34-9.27 (m, 1H), 8.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.62-8.49 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.72-6.61 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

[1829] **실시예 94**

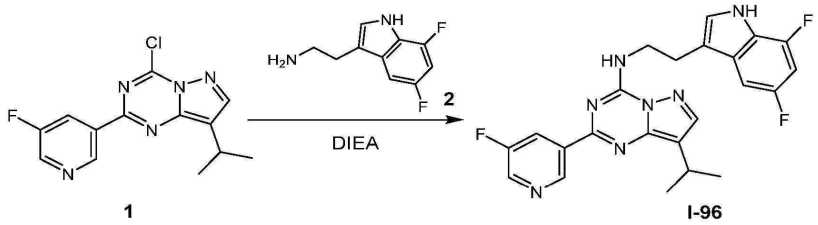
[1830] I-96의 합성



I-96

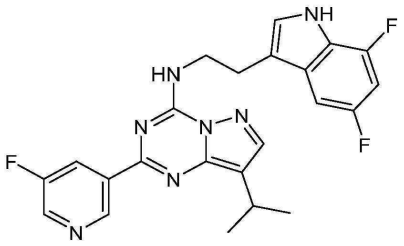
[1831]

[1832] 합성 반응식:



[1833]

[1834] 단계 1: *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-96)



[1835]

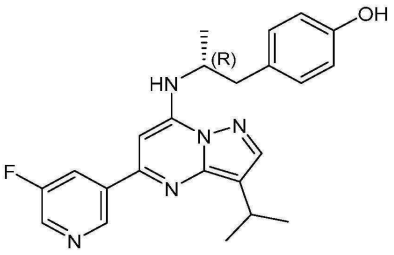
[1836] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(40mg, 137.12μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(45.86mg, 205.68μmol, 1.5당량) 및 DIEA(17.72mg, 137.12μmol, 23.88μL, 1당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(10mL)로 세척하고 여과하며 감압하에 건조시켜 *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(18.95mg, 41.98μmol, 30.6% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.37 (s, 1H), 9.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 9.03-9.01 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 3.92 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 452.2 $[M+H]^+$.

[1837]

[1838] 실시예 95

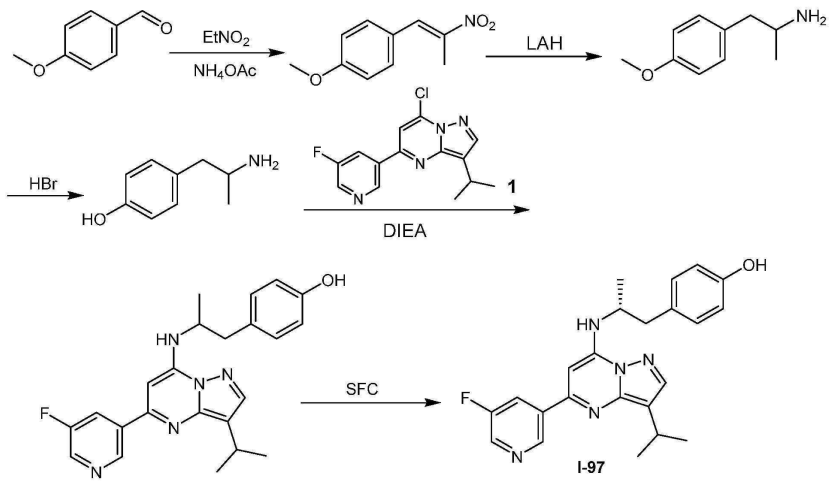
[1839] I-97a의 합성



I-97a

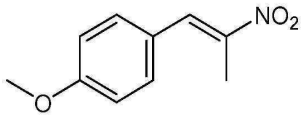
[1840]

[1841] 합성 반응식:



[1842]

[1843] 단계 1: 1-메톡시-4-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]벤젠

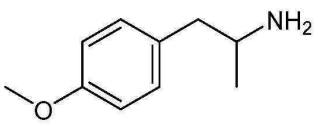


[1844]

[1845] $EtNO_2$(50mL) 중의 4-메톡시벤즈알데히드(5g, 36.72mmol, 4.46mL, 1당량), NH_4OAc(566.17mg, 7.34mmol, 0.2당량)의 혼합물을 110℃에서 N_2 대기 하에 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 또 다른 40시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.73)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.73)에 의해 정제하여 1-메톡시-4-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]벤젠(3.7g, 18.19mmol, 49.5% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1846] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 194.0 $[M+H]^+$.

[1847] 단계 2: 1-(4-메톡시페닐)프로판-2-아민



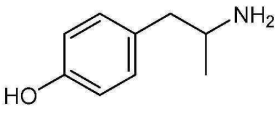
[1848]

[1849] THF(10mL) 중의 1-메톡시-4-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]벤젠(1g, 4.92mmol, 1당량) 및 LAH (THF 중 1M,

14.75mL, 3당량)의 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.5mL), 15% NaOH(0.5mL) 및 물(1.5mL)로 켄칭시키고, 혼합물을 3시간 동안 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 수율 1-(4-메톡시페닐)프로판-2-아민(800mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1850] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 166.2 $[M+H]^+$.

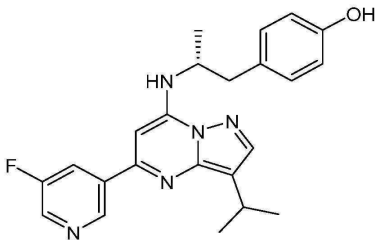
[1851] 단계 3: **4-(2-아미노프로필)페놀**

[1852] 

[1853] H_2O(3mL) 중의 HBr(8mL) 용액의 용액 중의 1-(4-메톡시페닐) 프로판-2-아민(1.2g, 7.26mmol, 1당량)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 추출하고, 15% NaOH를 사용하여 pH를 9로 조정하고, 수용액을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-(2-아미노프로필) 페놀(445mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1854] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 152.2 $[M+H]^+$.

[1855] 단계 4: **4-[(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]프로필]페놀 (I-97)**

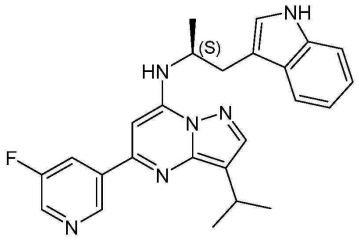
[1856] 

[1857] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 330.21 μmol, 1당량), 4-(2-아미노프로필)페놀(99.86mg, 660.42 μmol, 2당량) 및 DIEA(128.03mg, 990.63 μmol, 172.55 μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 SFC(컬럼: Chiralpak AS-H 250*30 5u; 이동상: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 20% 내지 20%, 분)에 의해 정제하여 4-[(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]프로필]페놀(Rt = 4.781분, 50mg)을 수득하고 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 52% 내지 62%, 12분)에 의해 정제하여 4-[(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]프로필]페놀(27.45mg, 57.15umol, 17.3% 수율, 99.6% 순도, 2HCl)($[\alpha]_D^{25}$ = -90.432)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1858] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.81-8.76 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 4.4, 13.6 Hz, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 406.2 $[M+H]^+$.

[1859] **실시예 96**

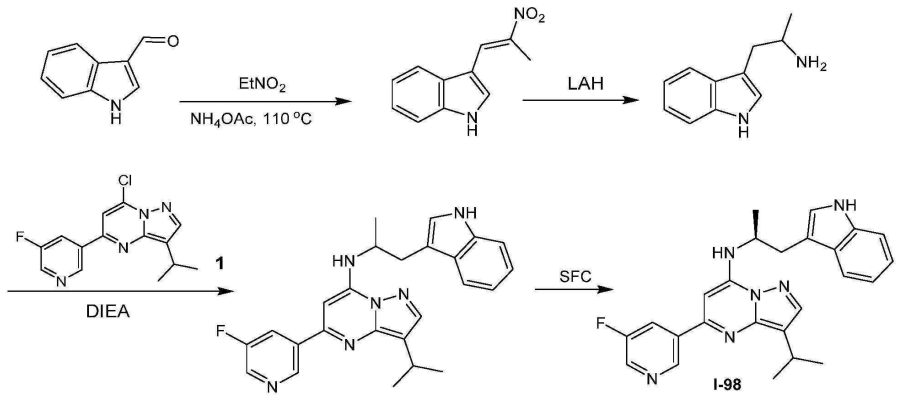
[1860] **I-98a의 합성**



I-98a

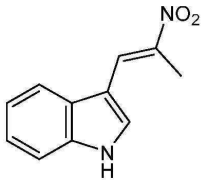
[1861]

[1862] **합성 반응식:**



[1863]

[1864] 단계 1: **3-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]-1*H*-인돌**

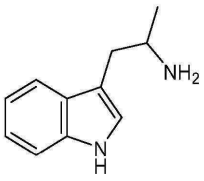


[1865]

[1866] 니트로에탄(50mL) 중의 1*H*-인돌-3-카브알데히드(5g, 34.45mmol, 1당량), NH_4OAc(531.02mg, 6.89mmol, 0.2당량)의 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.8)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 감압 하에 건조시켜 3-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]-1*H*-인돌(5.1g, 25.22mmol, 73.2% 수율, 100% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1867] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 2.52 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 203.0 $[M+H]^+$.

[1868] 단계 2: **1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민**



[1869]

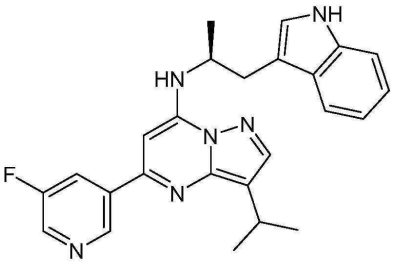
[1870] THF(10mL) 중의 3-[(*E*)-2-니트로프로프-1-엔일]-1*H*-인돌(1g, 4.95mmol, 1당량)의 용액에 LAH(THF 중 1M, 14.84mL, 3당량)를 0℃에서 가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고 물(0.5mL), 15% NaOH(0.5mL) 및 물(1.5mL)로 켄칭시키고 3시간 동안 교반하며 여과하

고 감압 하에 농축시켜 1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민(1.3g, 3.73mmol, 75.4% 수율, 50% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.56-7.53 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 175.2 $[M+H]^+$.

[1871]

[1872] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-98)**



[1873]

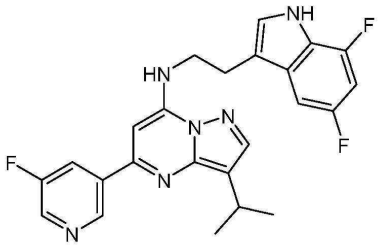
[1874] *i*-PrOH(10mL) 중의 1-(1*H*-인돌-3-일)프로판-2-아민(172.61mg, 495.32 μmol, 1.5당량), 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 330.21 μmol, 1당량) 및 DIEA(42.68mg, 330.21 μmol, 57.52 μL, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(SiO_2, PE/EtOAc = 10/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하고 추가로 SFC(컬럼: OD(250 mm*30mm, 5 μm); 이동상: [0.1% NH_3/H_2O EtOH]; B%: 30% 내지 30%, min)에 의해 분리하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(R = 3.870분, 30 mg) 을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm; 이동상: [물(0.05% HCl) - ACN]; B%: 50% 내지 80%, 12분)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(1*S*)-2-(1*H*-인돌-3-일)-1-메틸-에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(16.33mg, 29.93 μmol, 9.1% 수율, 98.6% 순도, 3HCl) ($[\alpha]^{25}_D$ = -261.788)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

[1875]

[1876] **실시예 97**

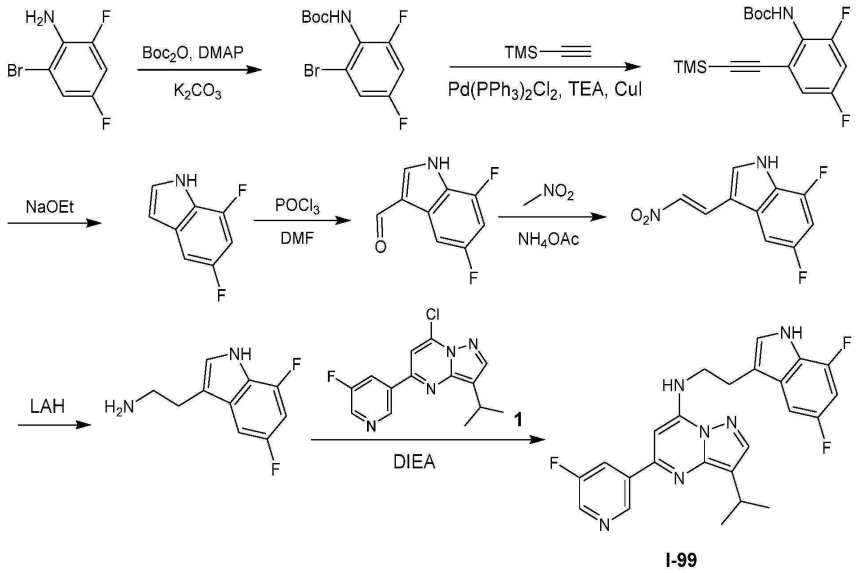
[1877] **I-99의 합성**



I-99

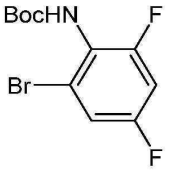
[1878]

[1879] **합성 반응식:**



[1880]

[1881] 단계 1: **3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트**



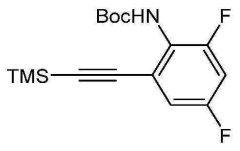
[1882]

[1883] THF(100mL) 중의 2-브로모-4,6-디플루오로-아닐린(10g, 48.08mmol, 1당량), Boc_2O(31.48g, 144.23mmol, 33.13mL, 3당량) 및 DMAP(587.34mg, 4.81mmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(100mL)에 용해시키고 K_2CO_3(19.93g, 144.23mmol, 3당량)을 가하고 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 상기 미정제 혼합물에 물(100mL)을 가하고, EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/ EtOAc = 10/1, R_f = 0.36)에 의해 정제하여3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트(12.5g, 40.57mmol, 84.3% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 (td, J = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 1.43 (s, 9H);

[1884] ES-LCMS *m/z* 251.9, 253.9 $[M\text{-}t\text{-Bu+H}]^+$.

[1885] 단계 2: **3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트**



[1886]

[1887] DMF(80mL) 중의 3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트(4g, 12.98mmol, 1당량), 에티닐(트리메틸)실란(1.91g, 19.47mmol, 2.70mL, 1.5당량), TEA(3.94g, 38.95mmol, 5.42mL, 3.0당량), CuI(247.24mg, 1.30mmol, 0.1당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(455.60mg, 649.10 μmol, 0.05당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 100℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300mL)의 첨가에 의해 켄칭시킨 다음,

EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/ EtOAc = 20/1, R_f = 0.31) 에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트(3.0g, 8.20mmol, 63.2% 수율, 89.0% 순도)를 흑갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.26 (s, 9H); ES-LCMS

[1888] *m/z* 270.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1889] 단계 3: **5,7-디플루오로-1*H*-인돌**

[1890]

[1891] EtOH(150mL)의 용액에 Na(1.51g, 65.64mmol, 8당량)를 서서히 가하였다. Na를 완전히 용해시키면서 1시간 동안 15℃에서 교반한 후, 상기 혼합물에 3급-부틸 *N*-[2,4-디플루오로-6-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]카바메이트(3.0g, 8.20mmol, 1당량)를 가하고, 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔기에 물(100mL)을 가하고 EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.17)에 의해 정제하여 5,7-디플루오로-1*H*-인돌(600mg, 3.68mmol, 44.8% 수율, 94.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400

[1892] MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dt, J = 2.1, 10.2 Hz, 1H), 6.60-6.47 (m, 1H);

[1893] ES-LCMS *m/z* 질량이 전혀 발견되지 않았다.

[1894] 단계 4: **5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드**

[1895]

[1896] DMF(18mL)의 용액에 $POCl_3$(1.13g, 7.37mmol, 684.54μL, 2.0당량)을 -20℃에서 10분에 걸쳐서 N_2 하에 적가하였다. 1시간 후, DMF(2mL) 중의 5,7-디플루오로-1*H*-인돌(600mg, 3.68mmol, 1당량)을 상기 용액에 가하고, 그 동안 온도를 -20℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 15℃로 가온하고 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(100mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭시키고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 내지 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드(500mg, 2.35mmol, 63.7% 수율, 85.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, Acetone) δ ppm 11.72 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 2.2, 9.4, 11.3 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 182.1 $[M+H]^+$.

[1897]

[1898] 단계 5: **5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌**

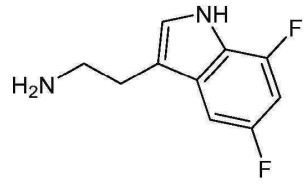
[1899]

[1900] 니트로메탄(15mL) 중의 5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-카브알데히드(500mg, 2.35mmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(542.57mg, 7.04mmol, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜니트로메탄을 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL) 중에서 희석하고 물(10mL), 염수(10mL)로 세척하며 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/ EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/ EtOAc = 1/1, R_f = 0.70)에 의해 정제하여 5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(420mg, 1.82mmol, 77.4% 수율, 97.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.76-7.57 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 225.1 $[M+H]^+$.

[1901]

[1902] 단계 6: **2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**



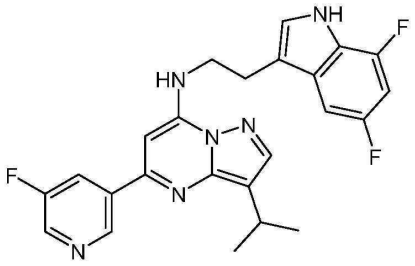
[1903]

[1904] THF(15mL) 중의 5,7-디플루오로-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(420mg, 1.82mmol, 1당량)의 용액에 LAH(THF 중 1M, 6.36mL, 3.5당량)를 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.04)는 출발 물질이 완전히 소비되고 새로운 지점이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 THF(75mL)로 희석하고 물(0.25mL), 수성 NaOH(0.25mL, 수중 10%) 및 물(0.75mL)을 0℃에서 순서대로 첨가하여 켄칭시켰다. 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(320mg, 1.44mmol, 78.9% 수율, 88.0% 순도)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.18 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 2.1, 9.4 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 2.3, 9.5, 11.3 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 197.1 $[M+H]^+$.

[1905]

[1906] 단계 7: ***N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-99)**



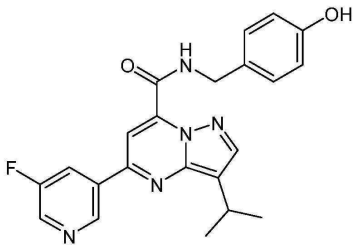
[1907]

[1908] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(40mg, 132.08μmol, 1당량), 2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(44.17mg, 198.13μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(85.35mg, 660.42μmol, 115.03μL, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.48)에 의해 정제하여 *N*-[2-(5,7-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(30.31mg, 66.35μmol, 50.2% 수율, 98.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1909] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.72-6.58 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 451.3 $[M+H]^+$.

[1910] **실시예 98**

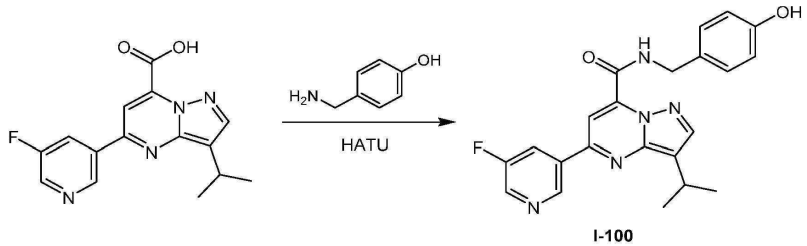
[1911] **I-100의 합성**



I-100

[1912]

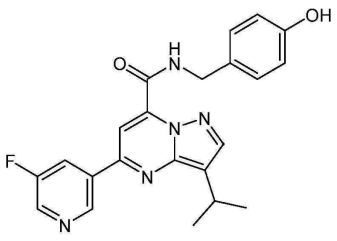
[1913] **합성 반응식:**



I-100

[1914]

[1915] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(4-하이드록시페닐)메틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복스아미드(I-100)**



[1916]

[1917] DCM(20mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복실산(40mg, 130.54μ

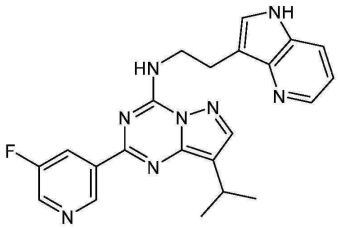
mol, 1당량) 및 4-(아미노메틸)페놀(19.29mg, 156.65μmol, 1.2당량)의 용액에 HATU(74.45mg, 195.81μmol, 1.5당량) 및 DIEA(50.61mg, 391.63μmol, 68.21μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 합한 반응 혼합물을 H_2O(20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 47% 내지 77%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(4-하이드록시페닐)메틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-카복스아미드(14.42mg, 29.79μmol, 22.8% 수율, 98.8% 순도, 2HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82-6.72 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.1 $[M+H]^+$.

[1918]

[1919] **실시예 99**

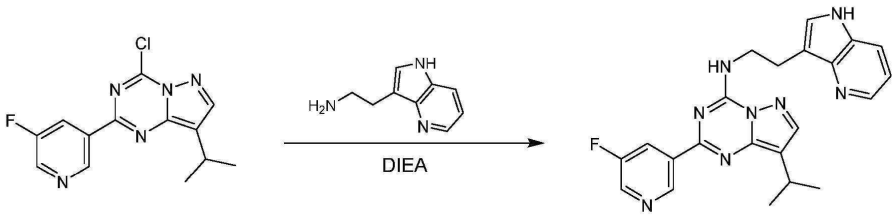
[1920] **I-101의 합성**



I-101

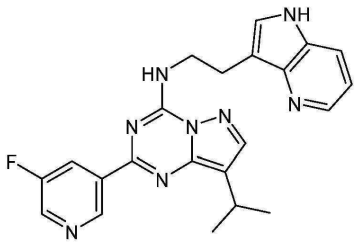
[1921]

[1922] **합성 반응식:**



[1923]

[1924] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-101)**



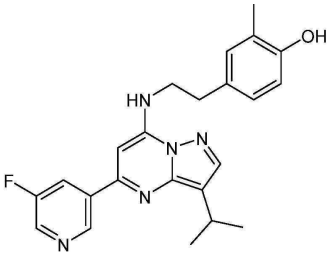
[1925]

[1926] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(40mg, 137.12μmol, 1당량) 및 2-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에탄아민(33.58mg, 164.55μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(53.17mg, 411.37μmol, 71.65μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 12분)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(26.15mg, 49.73μmol, 36.27% 수율, 100% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1927] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43-9.38 (m, 1H), 9.00-8.93 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 417.3 $[M+H]^+$.

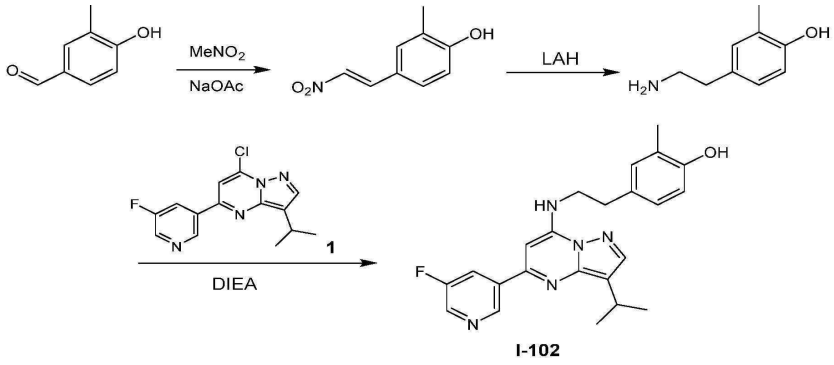
[1928] **실시예 100**

[1929] **I-102의 합성**



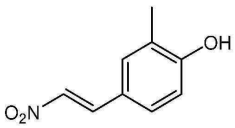
[1930] **I-102**

[1931] **합성 반응식:**



[1932]

[1933] 단계 1: **2-메틸-4-[(*E*)-2-니트로비닐]페놀**

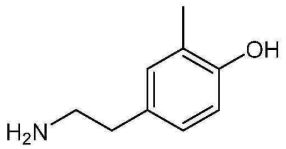


[1934]

[1935] CH_3NO_2 (10mL) 중의 4-하이드록시-3-메틸-벤즈알데히드(1g, 7.34mmol, 1당량) 및 NaOAc(602.53mg, 7.34mmol, 1당량)의 혼합물을 110℃에서 48시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.23)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.23)에 의해 정제하여 2-메틸-4-[(*E*)-2-니트로비닐]페놀(400mg, 1.12mmol, 15.2% 수율, 50% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1936] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS m/z 180.1 $[M+H]^+$

[1937] 단계 2: **4-(2-아미노에틸)-2-메틸-페놀**



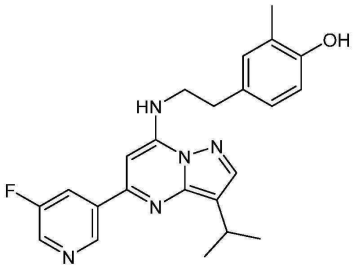
[1938]

[1939] THF(10mL) 중의 2-메틸-4-[(*E*)-2-니트로비닐]페놀(400mg, 1.12mmol, 1당량)의 용액에 LAH(1M, 3.35mL, 3당량)를 0℃에서 가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.25mL), 15% NaOH(0.25mL) 및 물(0.75mL)로 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 4-(2-아미노에틸)-2-메틸-페놀(350mg, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.05 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 152.1 $[M+H]^+$.

[1940]

[1941] 단계 3: **4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-2-메틸-페놀(I-102)**



[1942]

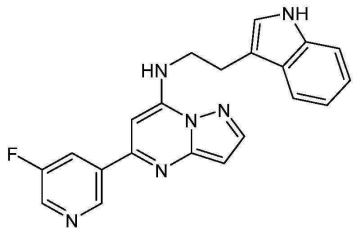
[1943] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 165.11μmol, 1.0당량) 및 4-(2-아미노에틸)-2-메틸-페놀(29.96mg, 198.13μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(64.02mg, 495.33μmol, 86.28μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(20mL)로 세척하고 여과하였다. 여과된 케이크를 동결건조시켜 4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-2-메틸-페놀(26.08mg, 63.29μmol, 38.3% 수율, 98.4% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 406.2 $[M+H]^+$.

[1944]

[1945] **실시예 101**

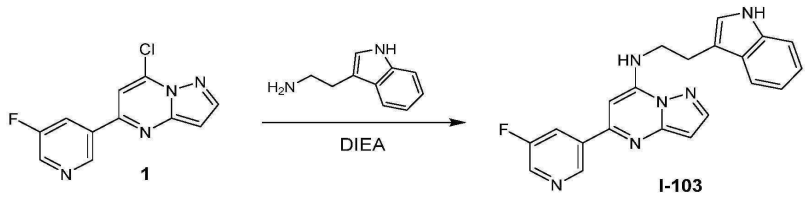
[1946] I-103의 합성



I-103

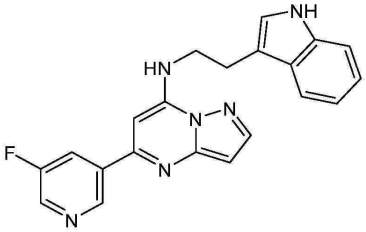
[1947]

[1948] 합성 반응식:



[1949]

[1950] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-103)



[1951]

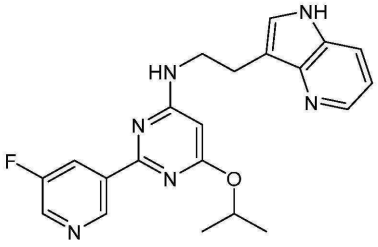
[1952] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(30mg, 110.76μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(42.94mg, 332.28μmol, 57.88μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(24.00mg, 149.80μmol, 1.35당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 29% 내지 49%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(25.41mg, 52.74μmol, 47.62% 수율, 100% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR

[1953] (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 373.3 $[M+H]^+$.

[1954] 실시예 102

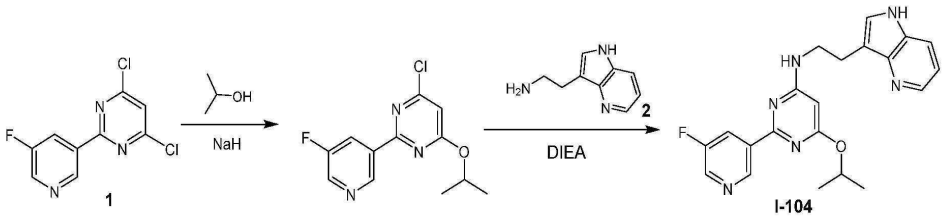
[1955] **I-104의 합성**



I-104

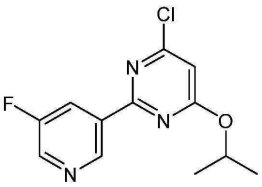
[1956]

[1957] **합성 반응식:**



[1958]

[1959] 단계 1: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘**



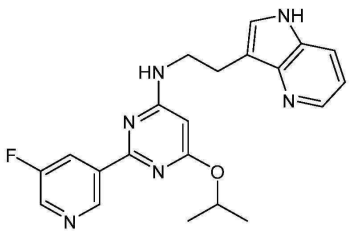
[1960]

[1961] THF(8mL) 중의 *i*-PrOH(43.10mg, 717.06μmol, 54.90μL, 1당량)의 용액에 NaH(34.42mg, 860.47μmol, 60% 순도, 1.2당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 4,6-디클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피리미딘(175mg, 717.06μmol, 1.0당량)을 상기 용액에 가하고, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔기를 물(50mL)로 희석하고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(220mg, 690.36μmol, 96.2% 수율, 84.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 268.1, 270.1 $[M+H]^+$.

[1962]

[1963] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(I-104)**



[1964]

[1965] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-피리미딘(60mg, 188.28μmol, 1.0당량), 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(45mg, 220.53μmol, 1.17당량) 및 DIEA(73.00mg, 564.84μmol,

98.38 μL, 3.0당량)의 용액을 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 125℃에서 6시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-*N*-[2-(1H-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(20.08mg, 38.97 μmol, 20.7% 수율, 97.4% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

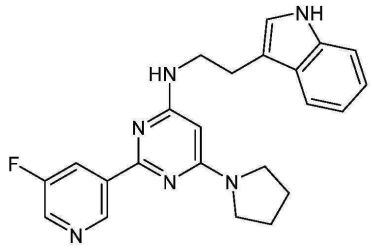
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.93 (dd, J = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53-8.46 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 $[M+H]^+$.

[1966]

[1967] **실시예 103**

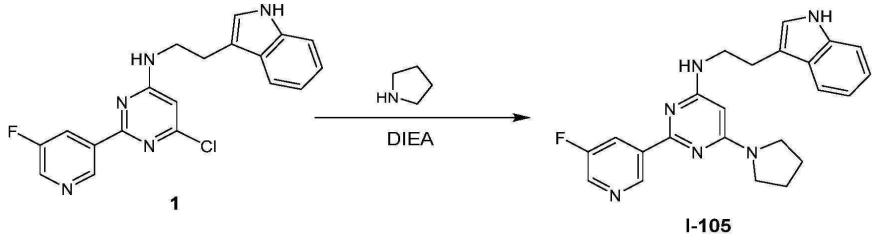
[1968] **I-105의 합성**



I-105

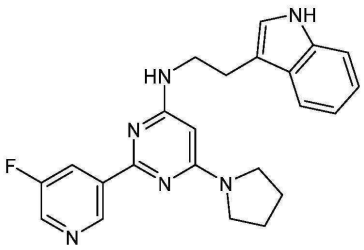
[1969]

[1970] **합성 반응식:**



[1971]

[1972] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-아민(I-105)**



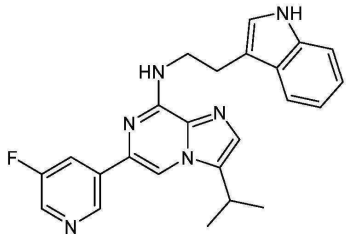
[1973]

[1974] 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-4-아민(80mg, 215.33 μmol, 1.0당량), 피롤리딘(1.28g, 17.97mmol, 1.5mL, 83.45당량) 및 DIEA(139.15mg, 1.08mmol, 187.53 μL, 5.0당량)을 *i*-PrOH(1.5mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 130℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔기를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-아민(47.28mg, 91.26 μmol, 42.3% 수율, 98.8% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1975] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.15 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.00 (s, 4H); ES-LCMS m/z 403.3 $[M+H]^+$.

[1976] **실시예 104**

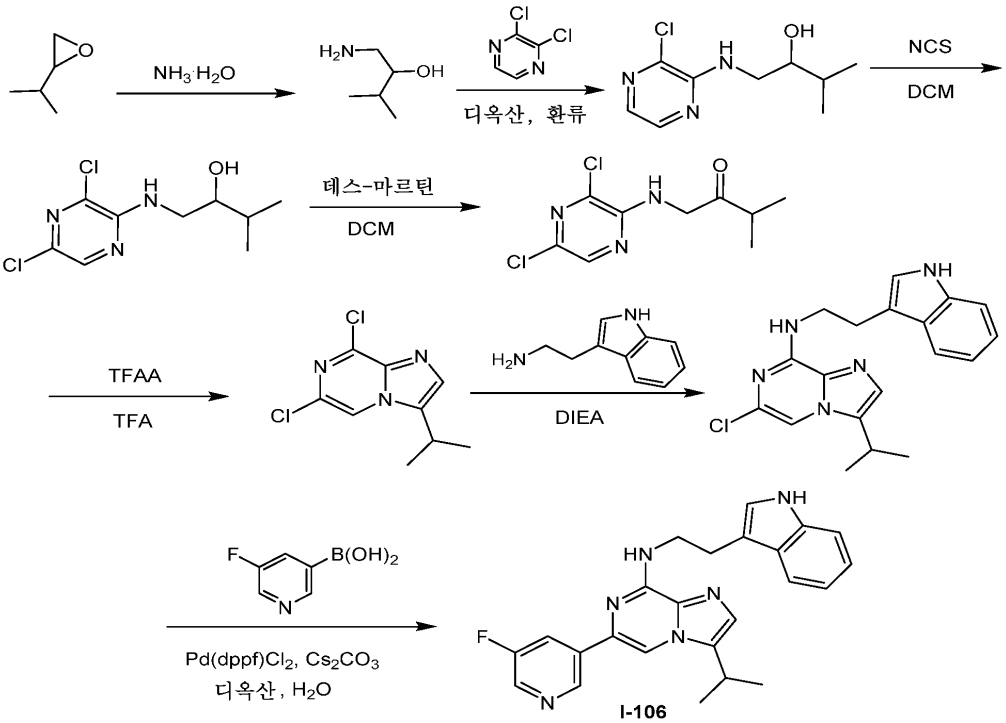
[1977] **I-106의 합성**



I-106

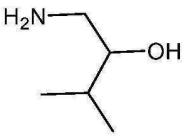
[1978]

[1979] **합성 반응식:**



[1980]

[1981] 단계 1: **1-아미노-3-메틸-부탄-2-올**



[1982]

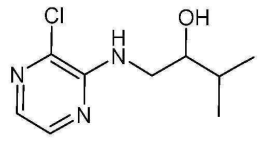
[1983] $NH_3 \cdot H_2O$(5mL) 중의 2-이소프로필옥시란(600mg, 6.97mmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 10-15℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 1-아미노-3-메틸-부탄-2-올(700mg, 6.79mmol, 97.4% 수율, 미정제)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.39-3.22 (m, 1H),

[1984] 2.91-2.72 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 6H); ES-LCMS *m/z*

[1985] ES-LCMS *m/z* 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[1986] 단계 2: **1-[(3-클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올**

[1987] 

[1988] 1,4-디옥산(3mL) 중의 2,3-디클로로피라진(670mg, 4.50mmol, 1당량) 및 1-아미노-3-메틸-부탄-2-올(695.93mg, 6.75mmol, 1.5당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.54)는 출발 물질이 완전히 소비되지 않았고 새로운 지점이 발견되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.54) 상에서 정제하여 생성물 1-[(3-클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올(500mg, 2.27mmol, 50.5% 수율, 98.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (d, *J*

= 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 2.4, 6.5, 13.8 Hz, 1H),

3.59-3.58 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* =

[1989] 6.8, 10.6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 216.0, 218.1 $[M+H]^+$.

[1990] 단계 3: **1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올**

[1991]

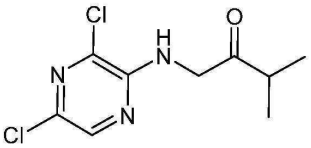
[1992] $CHCl_3$(10mL) 중의 1-[(3-클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올(380mg, 1.73mmol, 1당량) 및 NCS(276.68mg, 2.07mmol, 1.2당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고, 70℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.46) 상에서 정제하여 생성물 1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올(345mg, 1.23mmol, 71.1% 수율, 89.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.74 (ddd,

J = 2.8, 6.7, 13.7 Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* =

[1993] 6.8, 10.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 250.0, 252.0 $[M+H]^+$.

[1994] 단계 4: **1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-온**

[1995] 

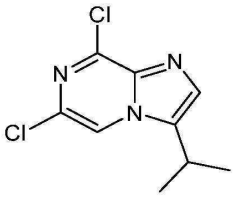
[1996] DCM(30mL) 중의 1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-올(405mg, 1.44mmol, 1당량)의 용액에 데스-마르틴(Dess-Martin)(733.47mg, 1.73mmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51)는 출발 물질의 약 50%가 남아 있음을 보여주었다. 데스-마르틴(300mg,

0.71mmol)을 가하고, 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51)는 출발 물질의 약 20%가 남아 있음을 보여주었다. 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51) 에 의해 정제하여 생성물 1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-온(200mg, 669.06 μmol, 46.4% 수율, 83.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.35 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 247.9, 249.9 $[M+H]^+$.

[1997]

[1998] 단계 5: **6,8-디클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진**



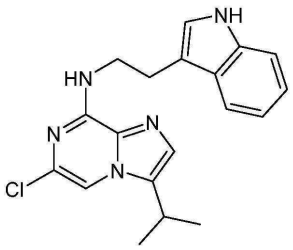
[1999]

[2000] TFA(2mL) 중의 1-[(3,5-디클로로피라진-2-일)아미노]-3-메틸-부탄-2-온(180mg, 602.16 μmol, 1당량)의 용액에 TFAA(379.41mg, 1.81mmol, 251.27 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.48) 상에서 정제하여 생성물 6,8-디클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진(120mg, 521.53 μmol, 86.6% 수율, 100.0% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.0, 232.0 $[M+H]^+$.

[2001]

[2002] 단계 6: **6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-아민**



[2003]

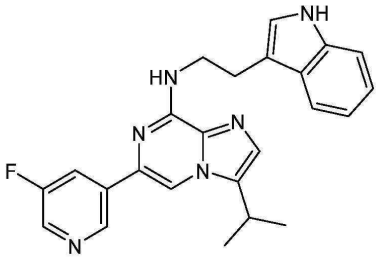
[2004] *i*-PrOH(3mL) 중의 6,8-디클로로-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진(50mg, 217.30 μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(41.78mg, 260.76 μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(84.25mg, 651.91 μmol, 113.55 μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.44) 상에서 정제하여 생성물 6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(60mg, 162.78 μmol, 74.9% 수율, 96.0% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 354.0, 356.1 $[M+H]^+$.

[2005]

[2006] 단계 7: **6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(I-**

106)



[2007]

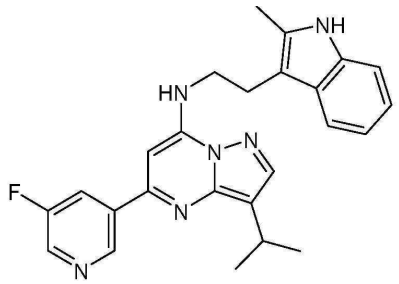
[2008] 6-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(60mg, 162.78μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(45.87mg, 325.56μmol, 2.0당량), Pd(dppf)Cl_2(11.91mg, 16.28μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(159.11mg, 488.35μmol, 3.0당량)을 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 혼합물을 N_2로 3분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 (20mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 12분)에 의해 정제한 다음, 동결 건조시켜 6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(50.13mg, 94.00μmol, 57.8% 수율, 98.2% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 415.3 $[M+H]^+$.

[2009]

[2010] **실시예 105**

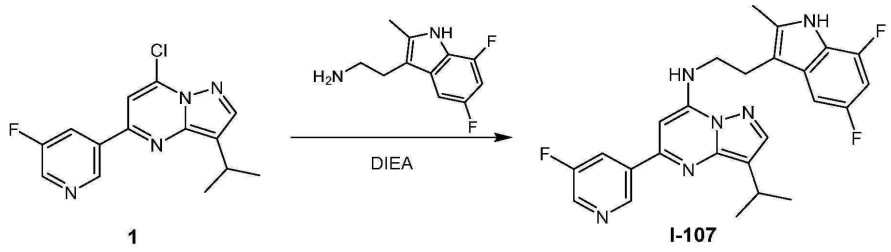
[2011] **I-107의 합성**



I-107

[2012]

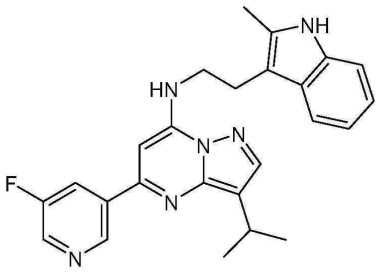
[2013] **합성 반응식:**



1 **I-107**

[2014]

[2015] 단계 1: ***N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-107)**



[2016]

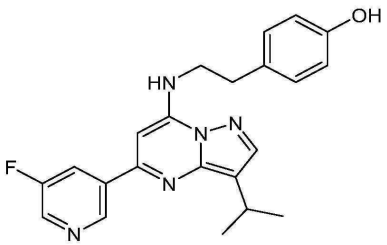
[2017] *i*-PrOH(20mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(120mg, 404.51μmol, 1당량) 및 2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(182.19mg, 606.76μmol, 1.5당량, 옥살산)의 용액에 DIEA(261.40mg, 2.02mmol, 352.29μL, 5.0당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 63% 내지 93%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(5,7-디플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(94.41mg, 196.14μmol, 48.5% 수율, 96.5% 순도, 92.85 mg이 전달되었다)을 담황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.69 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.19 (spt, J = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 465.3 $[M+H]^+$.

[2018]

[2019] **실시예 106**

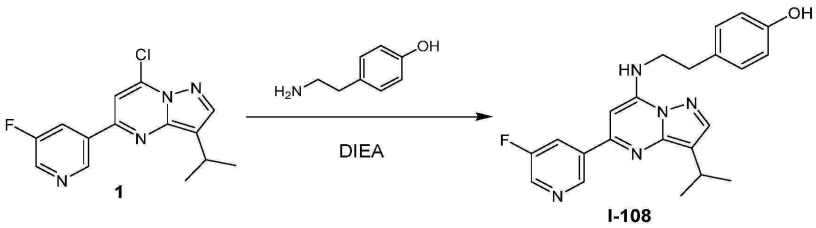
[2020] **I-108의 합성**



I-108

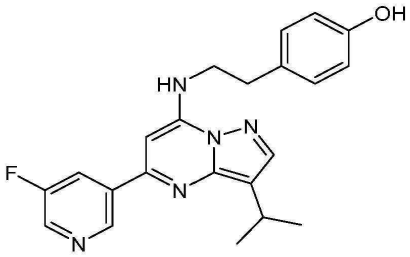
[2021]

[2022] **합성 반응식:**



[2023]

[2024] 단계 1: **4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 에틸]페놀(I-108)**



[2025]

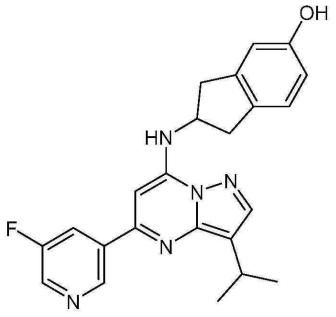
[2026] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(52.08mg, 171.99 μmol, 1당량)의 용액에 4-(2-아미노에틸)페놀(28.31mg, 206.38umol, 1.2당량) 및 DIEA(66.68mg, 515.96 μmol, 89.87 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(MeCN/H_2O 용출제로서, 산성 조건, 기구: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm / 이동상: 물(0.05% HCl)-CAN / 구배: 10분간 B 42% 내지 72% / 유량: 25mL/min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페놀(49.37mg, 105.68 μmol, 61.5% 수율, 99.4% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 392.1 $[M+H]^+$.

[2027]

[2028] **실시예 107**

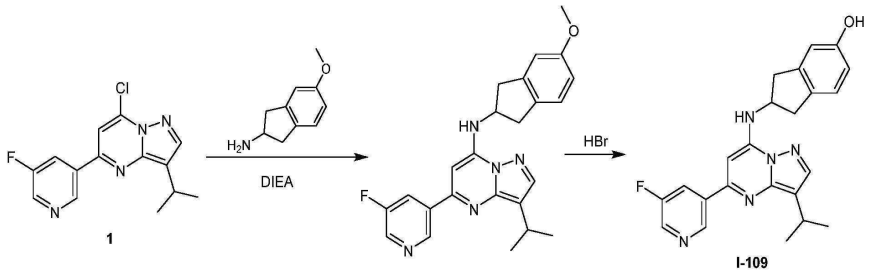
[2029] **I-109의 합성**



I-109

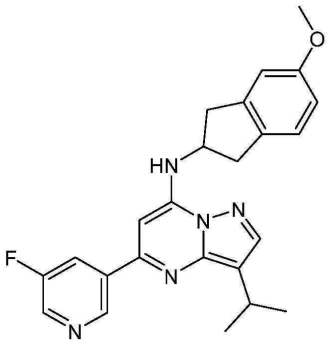
[2030]

[2031] **합성 반응식:**



[2032]

[2033] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민**

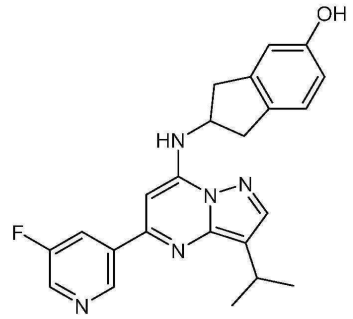


[2034]

[2035] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(80mg, 264.17 μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(102.42mg, 792.51 μmol, 138.04 μL, 3.0당량) 및 5-메톡시인단-2-아민(60mg, 367.61 μmol, 1.39당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.70)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(120mg, 155.51 μmol, 58.9% 수율, 54.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2036] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (td, J = 2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (ddd, J = 6.8, 12.6, 15.7 Hz, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 4.5, 16.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 418.1 $[M+H]^+$.

[2037] 단계 2: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(I-109)**



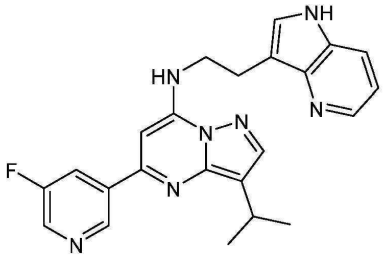
[2038]

[2039] HBr(9mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-(5-메톡시인단-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(95mg, 123.11 μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 49% 내지 79%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일] 아미노]인단-5-올(30.69mg, 61.40 μmol, 49.8% 수율, 95.3% 순도, 2HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2040] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (td, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$.

[2041] **실시예 108**

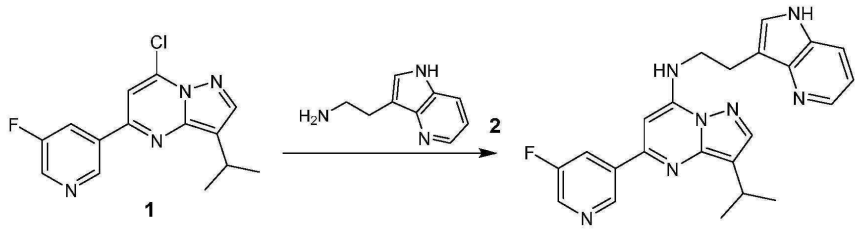
[2042] I-110의 합성



I-110

[2043]

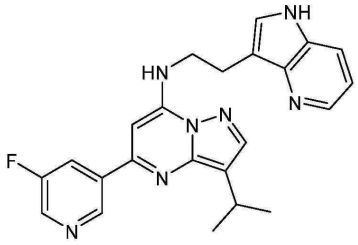
[2044] 합성 반응식:



I-110

[2045]

[2046] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-110)



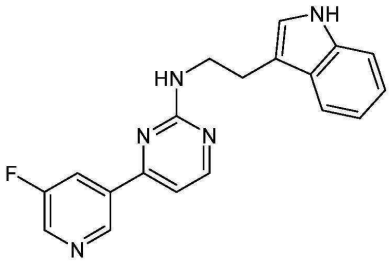
[2047]

[2048] *i*-PrOH(2mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(45mg, 123.83 μmol, 1.0당량)의 용액에 DIEA(48.01mg, 371.49 μmol, 64.70 μL, 3.0당량) 및 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(25mg, 155.08 μmol, 1.25당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150 x 25mm x 10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(16.32mg, 30.38 μmol, 24.5% 수율, 97.7% 순도, 3HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2049] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57-8.52 (m, 2H), 8.35 (td, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 416.2 $[M+H]^+$.

[2050] 실시예 109

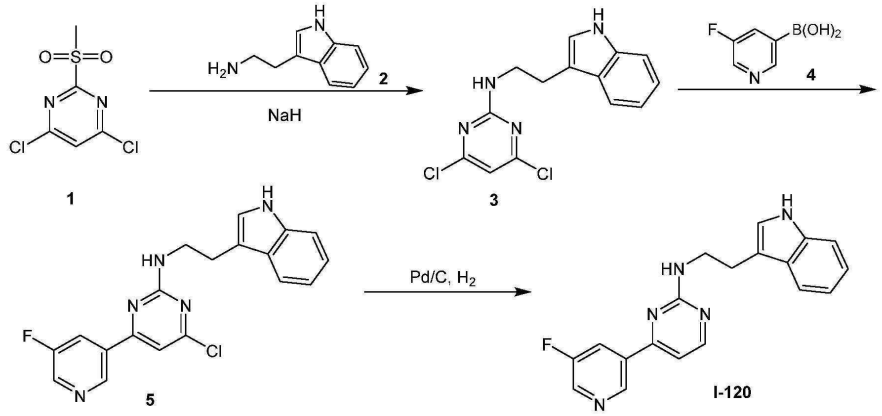
[2051] I-120의 합성



I-120

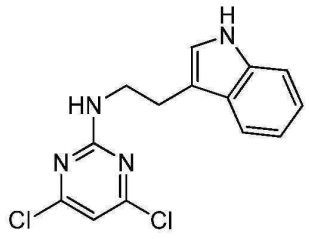
[2052]

[2053] 합성 반응식:



[2054]

[2055] 단계 1: 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민

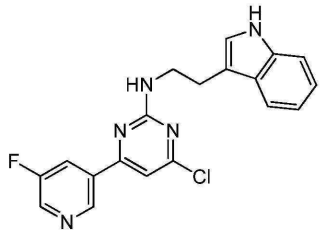


[2056]

[2057] THF(50mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(2.96g, 18.50mmol, 1.05당량)의 혼합물에 NaH(1.06g, 26.42mmol, 1.5당량)를 가하였다. 혼합물을 30분 동안 0℃에서 N_2 대기 하에 교반하였다. THF(50mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸설포닐-피리미딘(4g, 17.62mmol, 1당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 -55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 1N NH_4Cl 용액(5mL)을 가하고 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1, R_f =0.5)에 의해 정제하여 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(2.1g, 5.81mmol, 33.0% 수율, 85% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2058] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.1 $[M+H]^+$.

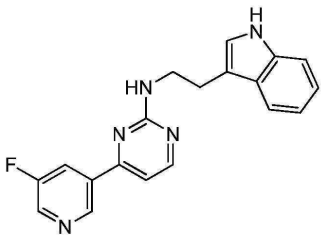
[2059] 단계 2: **4-클로로-6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민**

[2060] 

[2061] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O (2mL) 중의 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(300mg, 830.14mol, 1당량) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(93.58mg, 664.11mol, 0.8당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(540.95mg, 1.66mmol, 2당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (60.74mg, 83.01mol, 0.1당량)를 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 110℃에서 20분 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.33) 상에서 정제하여 4-클로로-6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(70mg, 171.29mol, 20.6% 수율, 90% 순도)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2062] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.91 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 368.1, 370.1 $[M+H]^+$.

[2063] 단계 3: **4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(I-120)**

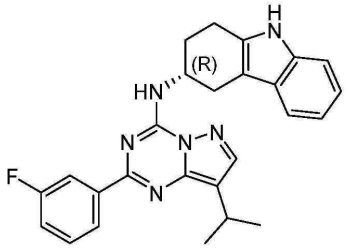
[2064] 

[2065] MeOH(5mL) 및 $NH_3 \cdot H_2O$ (0.2mL) 중의 4-클로로-6-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(70mg, 171.29mol, 1당량)의 용액에 Pd/C(30mg, 10% 순도)를 가하였다. 상기 현탁액을 진공 하에 탈기시키고 H_2로 수회퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15psi) 대기 하에 10℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 33% 내지 63%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(20.8mg, 50.20□mol, 29.3% 수율, 98.1% 순도, 2 HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2066] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.06 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.32-8.06 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.24-7.04 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 334.1 $[M+H]^+$.

[2067] **실시예 110**

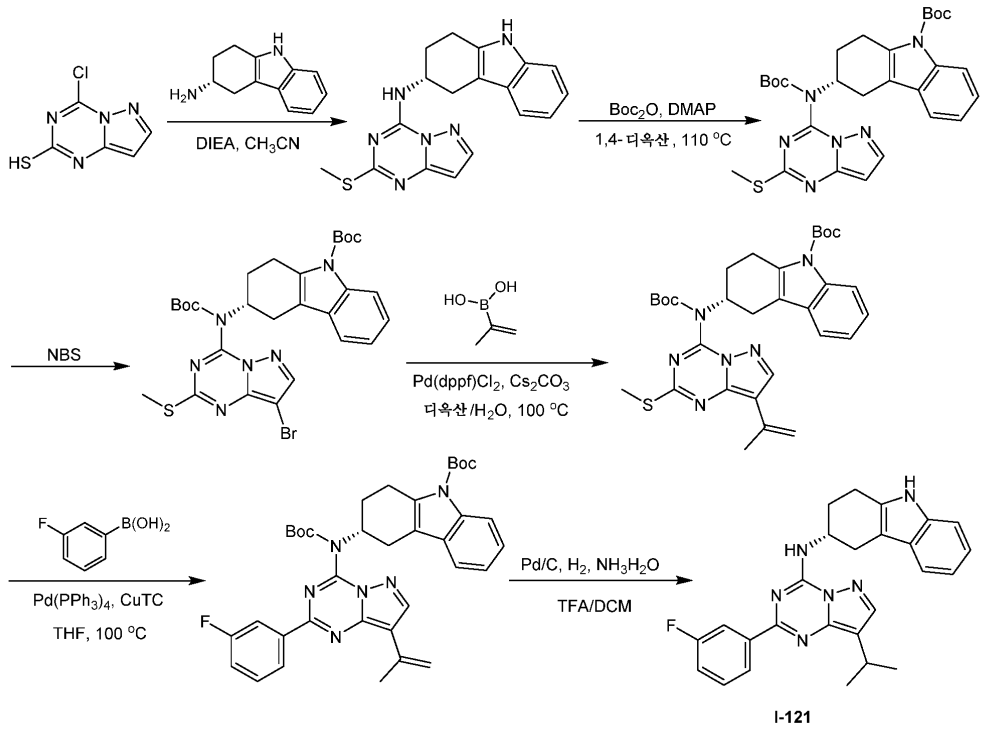
[2068] I-121의 합성



I-121

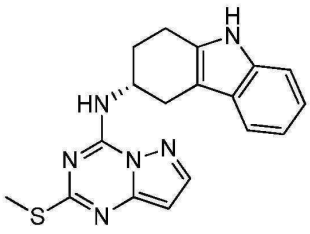
[2069]

[2070] 합성 반응식:



[2071]

[2072] 단계 1: (3*R*)-*N*-(2-메틸설파닐피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로 -1*H*-카바졸-3-아민



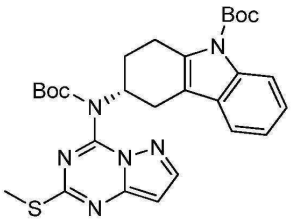
[2073]

[2074] MeCN(30mL) 중의 4-클로로-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(500mg, 1.69mmol, 1당량, HCl)의 용액에 DIEA(1.31g, 10.12mmol, 1.76mL, 6당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(314.20mg, 1.69mmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(2-메틸설파닐피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(300mg, 770.46μmol, 45.7% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90-7.77 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 5.0, 15.5 Hz, 1H), 3.00-2.78 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 2H); ES-LCMS m/z 351.2 $[M+H]^+$.

[2075]

[2076] 단계 2: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(2-메틸설파닐피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**



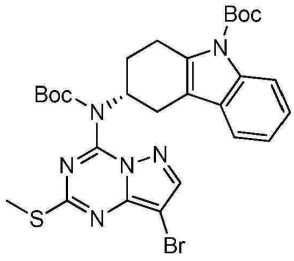
[2077]

[2078] 1,4-디옥산(30mL) 중의 (3*R*)-*N*-(2-메틸설파닐피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(200mg, 513.64 μmol, 1당량)의 용액에 DMAP(188.25mg, 1.54mmol, 3당량) 및 Boc_2O(672.60mg, 3.08mmol, 708.00 μL, 6당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(2-메틸설파닐피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(300mg, 492.49 μmol, 95.9% 수율, 90.4% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11-8.02 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.17 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.32 (s, 9H); ES-LCMS m/z 551.3 $[M+H]^+$.

[2079]

[2080] 단계 3: **3급-부틸 (3*R*)-3-[(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**



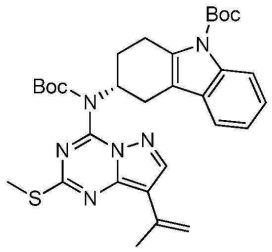
[2081]

[2082] MeCN(20mL) 및 DCM(20mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(2-메틸설파닐피라졸로 [1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(260mg, 426.82 μmol, 1당량)의 용액에 NBS(79.76mg, 448.17 μmol, 1.05당량)를 가하였다. 혼합물을 10℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.58) 상에서 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(200mg, 299.89 μmol, 70.3% 수율, 94.4% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (td, J = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ES-LCMS m/z 629.2, 631.2 $[M+H]^+$.

[2083]

[2084] 단계 4: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**

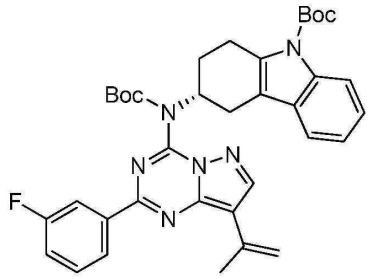


[2085]

[2086] 1,4-디옥산(4mL) 및 H_2O(2mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(200mg, 299.89 μmol, 1당량), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(75.59mg, 449.83 μmol, 1.5당량)의 용액에 Cs_2CO_3(293.13mg, 899.67 μmol, 3당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(21.94mg, 29.99 μmol, 0.1당량)를 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 여과한 후, 여과액을 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(180mg, 274.23 μmol, 91.5% 수율, 90% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2087] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13-8.05 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.29-3.01 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 5H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.

[2088] 단계 5: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-[2-(3-플루오로페닐)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**

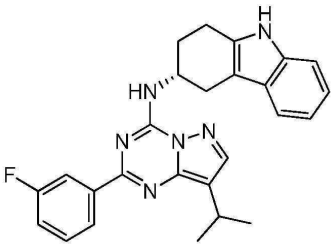


[2089]

[2090] THF(2mL) 중의 3급-부틸(3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(140mg, 213.29 μmol, 1당량), (3-플루오로페닐)보론산(89.53mg, 639.88 μmol, 3당량), $Pd(PPh_3)_4$(24.65mg, 21.33 μmol, 0.1당량) 및 CuTC(122.02mg, 639.88 μmol, 3당량)의 혼합물을 N_2 대기 하에 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켰다. 잔기를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.68)로 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-[2-(3-플루오로페닐)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(70mg, 64.11 μmol, 30.1% 수율, 58.5% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2091] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21-8.13 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.22-2.14 (m, 5H), 1.29 (d, J = 4.4 Hz, 18H); ES-LCMS *m/z* 639.4 $[M+H]^+$.

[2092] 단계 6: **(3*R*)-*N*-[2-(3-플루오로페닐)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일] -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-121)**



[2093]

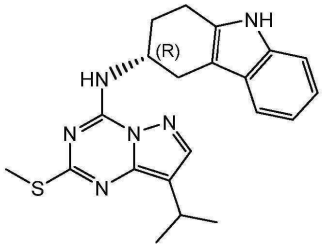
[2094] MeOH(15mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-[2-(3-플루오로페닐)-8-이소프로페닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(60mg, 54.95μmol, 1당량) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(546.00mg, 4.36mmol, 600.00μL, 28% 순도, 79.38당량)의 용액에 Pd/C(30mg, 9.16μmol, 10% 순도)를 가하였다. 혼합물을 H_2 대기(15psi) 하에 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축하였다. 잔기에 DCM(3mL) 및 TFA(1.54g, 13.51mmol, 1mL, 245.78당량)를 가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 80% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(3-플루오로페닐)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(12.51mg, 26.23μmol, 9.8% 수율, 100% 순도, HCl, OR: $[\alpha]_D^{22.4}$ = +9.972, (MeOH, c = 0.071 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 5.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

[2095]

[2096] **실시예 111**

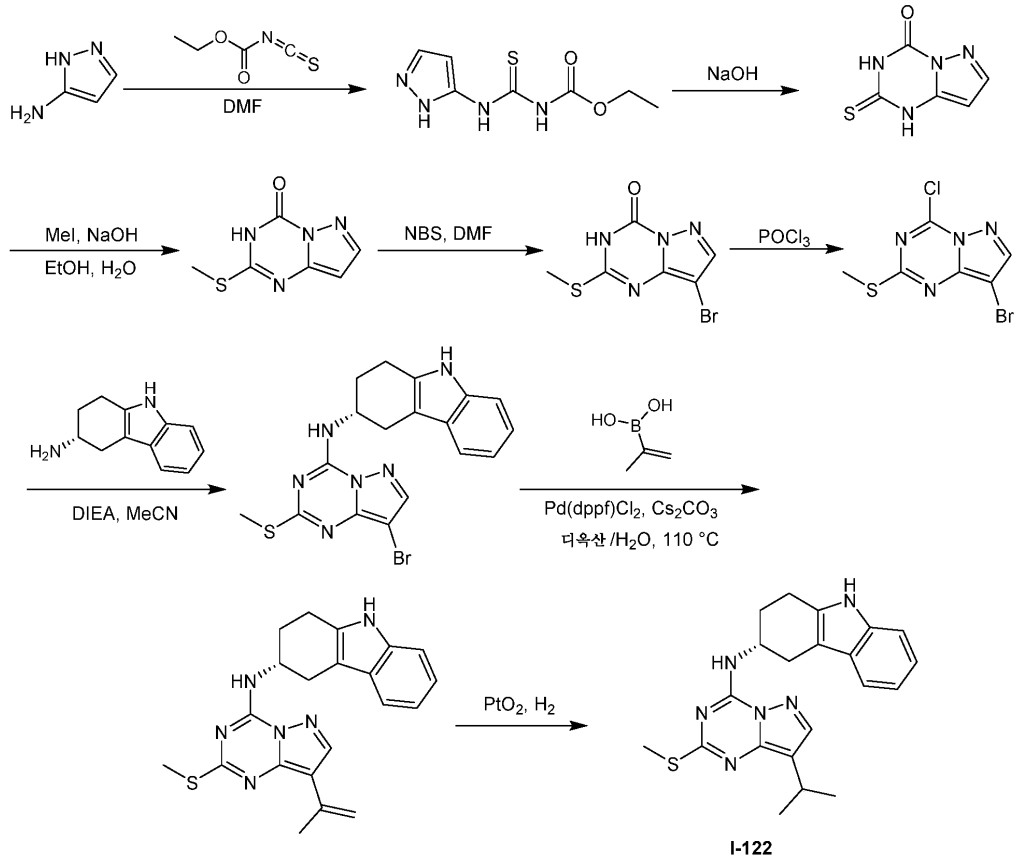
[2097] **I-122의 합성**



I-122

[2098]

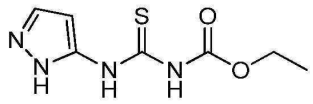
[2099] **합성 반응식:**



I-122

[2100]

[2101] 단계 1: **에틸 *N*-(1*H*-피라졸-5-일카바모티오일)카바메이트**



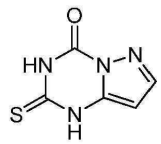
[2102]

[2103] DCM(160mL) 중의 3*H*-피라졸-3-아민(15.84g, 190.62mmol, 1당량)의 현탁액에 에톡시카보닐 이소티오시아네이트(25g, 190.62mmol, 22.52mL, 1당량)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 DCM(20mL x 2)으로 세척하고 건조시켜 에틸 *N*-(1*H*-피라졸-5-일카바모티오일)카바메이트(26g, 109.22mmol, 57.3% 수율, 90% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215.1 $[M+H]^+$.

[2104]

[2105] 단계 2: **2-티옥소-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온**



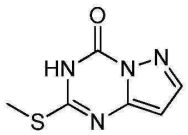
[2106]

[2107] MeCN(300mL) 중의 에틸 *N*-(1*H*-피라졸-5-일카바모티오일)카바메이트(25.5g, 107.12mmol, 1당량)의 혼합물에 K_2CO_3(44.42g, 321.36mmol, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(100mL)로 희석하고 2N HCl을 사용하여 pH를 5-6로 조정하였다. 용매를 증발시키고, 잔기를 물(600mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과시키고 물(60mL x 2)로 세척하여 건조시켜 2-티옥소-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(16g, 90.38mmol, 84.4% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

[2108] δ ppm 7.83 (s, 1H), 5.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 169.1 $[M+H]^+$.

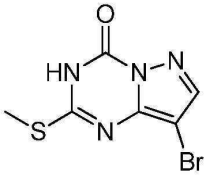
[2109] 단계 3: **2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온**

[2110] 

[2111] EtOH(120mL) 중의 2-티옥소-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(16g, 90.38mmol, 1당량)의 현탁액에 H_2O(9.6mL)중의 NaOH(7.23g, 180.76mmol, 2당량)을 가하고, MeI(15.96g, 112.44mmol, 7.0mL, 1.24당량)를 적가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 수성 HCl(80mL)로 산성화시키고, EtOH를 증발시켰다. 혼합물을 여과하고 H_2O(50mL x 2)로 세척하였다. 여과 케이크를 건조시켜 2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(16g, 83.42mmol, 92.3% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2112] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ES-LCMS m/z 183.2 $[M+H]^+$.

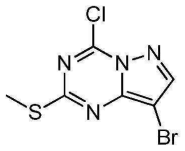
[2113] 단계 4: **8-브로모-2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온**

[2114] 

[2115] DMF(30mL) 중의 2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(3.0g, 15.64mmol, 1당량)의 용액에 NBS(2.51g, 14.08mmol, 0.9당량)를 가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 8-브로모-2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(4g, 12.26mmol, 78.4% 수율, 80% 순도)을 녹색 오일로서 수득하였다.

[2116] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.72 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); ES-LCMS m/z 261.0, 263.0 $[M+H]^+$.

[2117] 단계 5: **8-브로모-4-클로로-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**

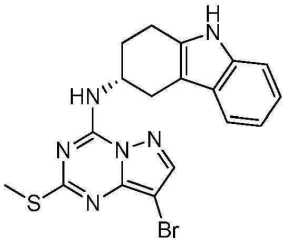
[2118] 

[2119] $POCl_3$(16.50g, 107.61mmol, 10mL, 17.56당량) 중의 8-브로모-2-메틸설파닐-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(2.0g, 6.13mmol, 1당량) 및 *N*,*N*-디메틸아닐린(742.58mg, 6.13mmol, 776.76μL, 1당량)의 현탁액을 130℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(100mL)에 가하고, EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.8)에 의해 정제하여 8-브로모-4-클로로-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(600mg, 2.08mmol, 33.9% 수율, 97% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s,

[2120] 1H), 2.66 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 278.9, 280.9 $[M+H]^+$.

[2121] 단계 6: **(3*R*)-*N*-(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**

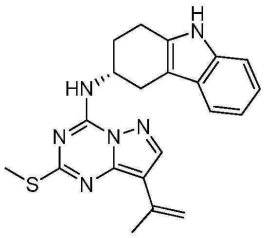
[2122] 

[2123] *i*-PrOH(12mL) 중의 8-브로모-4-클로로-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(600mg, 2.08mmol, 1당량)의 용액에 DIEA(807.22mg, 6.25mmol, 1.09mL, 3당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(426.55mg, 2.29mmol, 1.10당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc(60mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 (3*R*)-*N*-(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(800mg, 1.68mmol, 80.6% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86-7.80 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H); ES-LCMS

[2124] *m/z* 429.1, 431.1 $[M+H]^+$.

[2125] 단계 7: **(3*R*)-*N*-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**

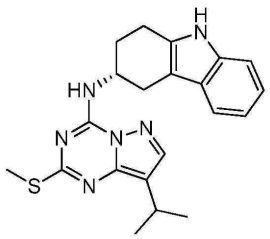
[2126] 

[2127] 1,4-디옥산(10mL) 및 H_2O(2.5mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-브로모-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(400mg, 838.50 μmol, 1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(61.35mg, 83.85 μmol, 0.1당량), Cs_2CO_3(683.00mg, 2.10mmol, 2.5당량)의 혼합물에 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(704.51mg, 4.19mmol, 5당량)을 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 N_2 대기 하에 마이크로파 하에 교반하였다. 합한 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.46)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(250mg, 550.57 μmol, 65.6% 수율, 86% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 4.8, 15.5 Hz, 1H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 391.2 $[M+H]^+$.

[2128]

[2129] 단계 8: **(3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-122)**



[2130]

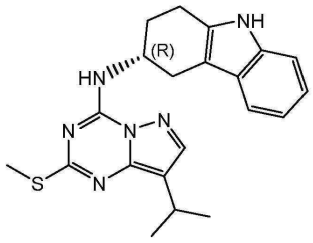
[2131] EtOAc(12mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-이소프로페닐-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(100mg, 220.23 μmol, 1당량)의 혼합물에 PtO_2(250mg, 1.10mmol, 5.00당량)를 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 15℃에서 20분 동안 H_2(15psi) 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 70% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(50mg, 116.56 μmol, 52.9% 수율, 100% 순도, HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 4.9, 14.7 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 393.2 $[M+H]^+$.

[2132]

[2133] **실시예 112**

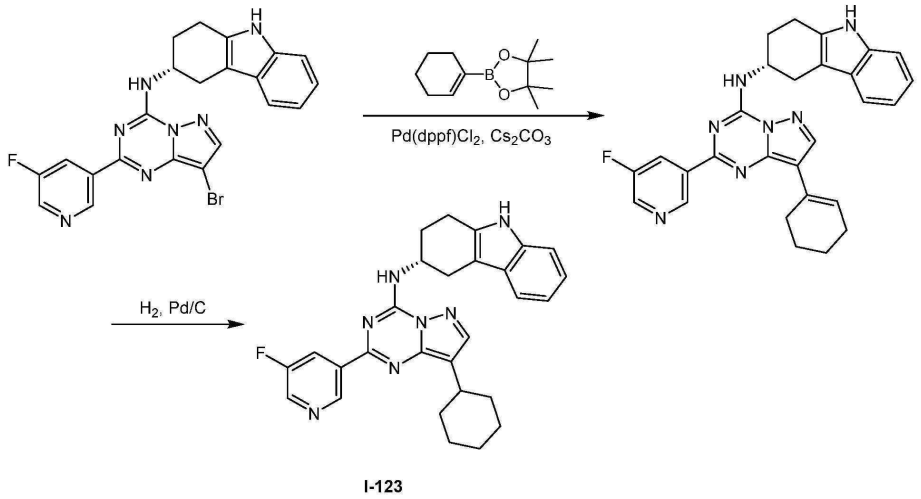
[2134] **I-123의 합성**



I-123

[2135]

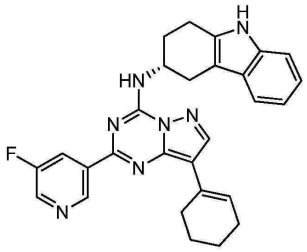
[2136] **합성 반응식:**



I-123

[2137]

[2138] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[8-(사이클로헥센-1-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4 -일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



[2139]

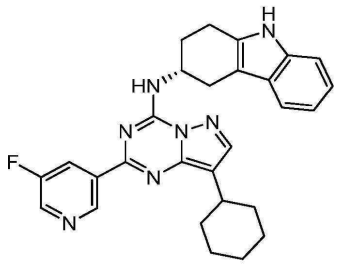
[2140] H_2O(2mL) 및 1,4-디옥산(6mL) 중의 (3*R*)-*N*-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(200mg, 408.10μmol, 1당량), 2-(사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(84.94mg, 408.10μmol, 87.75μL, 1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(29.87mg, 40.81μmol, 0.1당량), Cs_2CO_3(332.47mg, 1.02mmol, 2.5당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EA = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f =0.7)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[8-(사이클로헥센-1-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(110mg, 193.83μmol, 47.5% 수율, 84.5% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

10.79 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.79-8.66 (m, 1H), 8.48-8.37 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.12 (dd, J = 5.1, 14.9 Hz, 1H), 3.07-2.83 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 4H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 480.3 $[M+H]^+$.

[2141]

[2142] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[8-사이클로헥실-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일] -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-123)**



[2143]

[2144] EtOAc(5mL) 중의 (3*R*)-*N*-[8-(사이클로헥센-1-일)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(90mg, 158.59μmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(50mg, 10% 순도)를 N_2 하에 가하였다. 상기 현탁액을 탈기시키고 H_2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15psi) 하에 10℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 85% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[8-사이클로헥실-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(16.46mg, 28.78μmol, 18.2% 수율, 96.9% 순도, 2HCl, OR: $[\alpha]^{24.6}_{D}$ = 9.235(MeOH 중의 7.5mg/10mL))을 황색 고체로서 수득하였다(광학 회전도: $[a]^{25}_{D}$ = 9.235(MeOH 중의 7.5mg/10mL)).

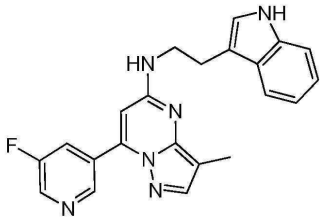
^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.6, 9.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.20-2.19 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 482.3 $[M+H]^+$.

[2145]

[2146] **실시예 113**

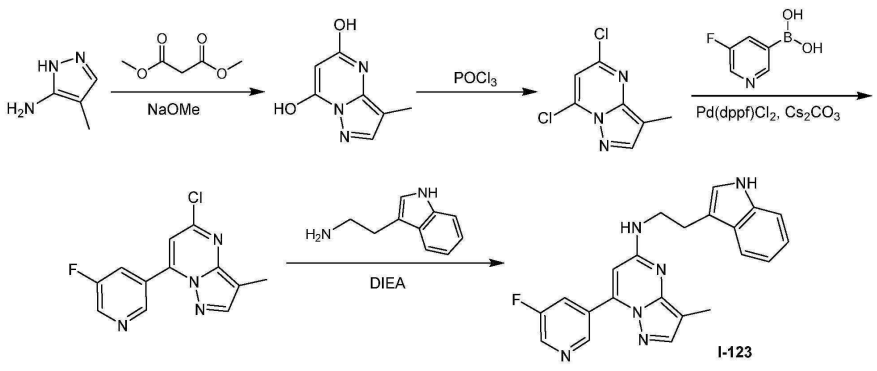
[2147] **I-124의 합성**



I-124

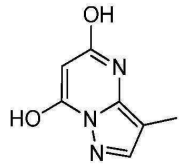
[2148]

[2149] **합성 반응식:**



[2150]

[2151] 단계 1: **3-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7-디올**

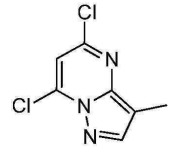


[2152]

[2153] MeOH(20mL) 중의 4-메틸-1H-피라졸-5-아민(2g, 20.59mmol, 1당량) 및 디메틸 프로판디오에이트(2.86g, 21.62mmol, 2.48mL, 1.05당량)의 용액에 MeOH(20mL) 중의 Na(946.88mg, 41.19mmol, 976.16μL, 2.0당량)의 용액을 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각하고 여과하여 백색 고체를 수집하였다. 상기 고체를 1*N* HCl(20mL)으로 희석하고 10분 동안 교반하며 여과하고, 상기 고체를 감압하에 건조시켜 생성물 3-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7-디올(2g, 12.11mmol, 58.8% 수율, 미정제 순도)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2154] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.54 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 1.96 (s, 3H).

[2155] 단계 2: **5,7-디클로로-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

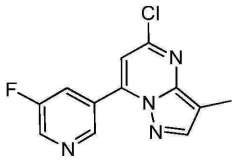


[2156]

[2157] $POCl_3$(5mL) 중의 3-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-5,7-디올(500mg, 3.03mmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 DCM(20mL x 2)으로 희석하고 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 DCM(20mL)으로 희석하고, DIEA를 사용하여 pH를 9~10으로 조정하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.68)에 의해 정제하여 생성물 5,7-디클로로-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(400mg, 1.98mmol, 65.3% 수율, 99.8% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2158] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 202.0, 204.0 $[M+H]^+$.

[2159] 단계 3: **5-클로로-7-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

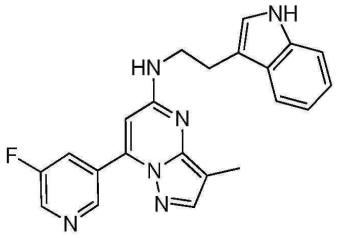


[2160]

[2161] 5,7-디클로로-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(190mg, 938.52μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(138.86mg, 985.45μmol, 1.05당량), Pd(dppf)Cl_2(68.67mg, 93.85μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(611.58mg, 1.88mmol, 2당량)을 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(10mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 5-클로로-7-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(130mg, 494.92μmol, 52.7% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2162] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 263.0, 265.0 $[M+H]^+$.

[2163] 단계 4: **7-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-5-아민(I-124)**



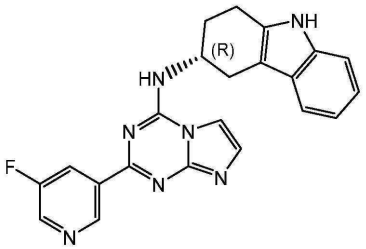
[2164]

[2165] 5-클로로-7-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(70mg, 266.49 μmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(64.04mg, 399.74 μmol, 1.5당량) 및 DIEA(103.33mg, 799.48 μmol, 139.26 μL, 3당량)을 *i*-PrOH(2mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 32% 내지 55%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 7-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-아민(28.21mg, 59.77 μmol, 22.4% 수율, 97.3% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2166] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD+Na_2CO_3) δ ppm 8.80 (br s, 1H), 8.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.27 (br s, 1H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 387.1 $[M+H]^+$.

[2167] **실시예 114**

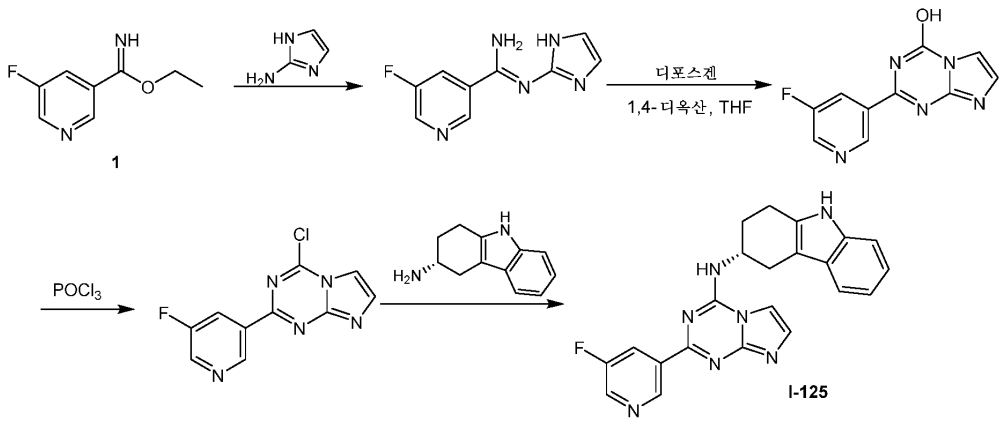
[2168] **I-125의 합성**



I-125

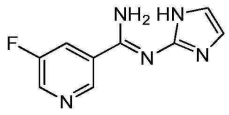
[2169]

[2170] **합성 반응식:**



[2171]

[2172] 단계 1: **5-플루오로-*N'*-(1*H*-이미다졸-2-일)피리딘-3-카복스아미딘**



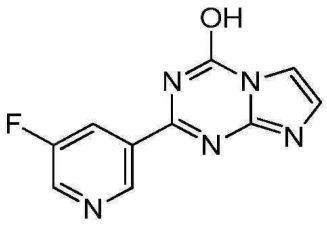
[2173]

[2174] ACN(15mL) 중의 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복스이미데이트(1g, 5.65mmol, 1당량) 및 1*H*-이미다졸-2-아민(563.27mg, 6.78mmol, 1.2당량)의 혼합물에 AcONA(926.84mg, 11.30mmol, 2당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 25시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 5-플루오로-*N'*-(1*H*-이미다졸-2-일)피리딘-3-카복스아미딘(400mg, 1.75mmol, 31.1% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.67 (br s, 1H), 9.97 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 206.1 $[M+H]^+$.

[2175]

[2176] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진-4-올**



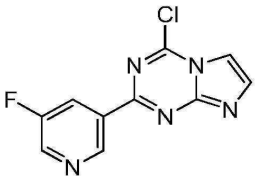
[2177]

[2178] THF(5mL) 및 1,4-디옥산(5mL) 중의 5-플루오로-*N'*-(1*H*-이미다졸-2-일)피리딘-3-카복스아미딘(400mg, 1.75mmol, 1당량)의 용액에 디포스겐(694.18mg, 3.51mmol, 423.28μL, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 DMF(5mL)로 세척하고 여과하며 농축시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진-4-올(250mg, 973.24μmol, 55.5% 수율, 90.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.64 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (J = 10.0 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 232.0 $[M+H]^+$.

[2179]

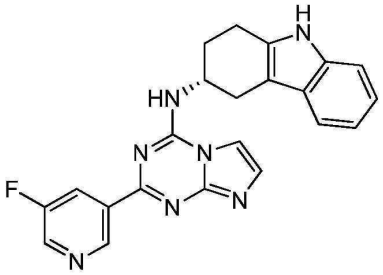
[2180] 단계 3: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진**



[2181]

[2182] $POCl_3$(12mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진-4-올(100mg, 389.30μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(1.48g, 11.48mmol, 2mL, 29.49당량)를 가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진(90mg, 360.53μmol, 92.6% 수율, 미정제)을 흑색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 350.1 $[M+H]^+$.

[2183] 단계 4: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-125)**



[2184]

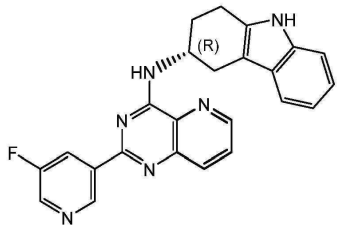
[2185] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진(90mg, 360.53μmol, 1당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(80.58mg, 432.64μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(5.34g, 41.34mmol, 7.20mL, 114.65당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell 150mm_25mm_5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 23% 내지 53%, 8.5분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[1,2-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(15.11mg, 37.83μmol, 10.5% 수율, 100.0% 순도, $[\alpha]_D^{24}$ = 98.97(MeOH, c = 0.050 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.55-8.47 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.36 (*J* = 5.1 Hz, 1H), 3.08-2.83 (m, 3H), 2.44 (*J* = 9.8 Hz, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 400.2 $[M+H]^+$.

[2186]

[2187] **실시예 115**

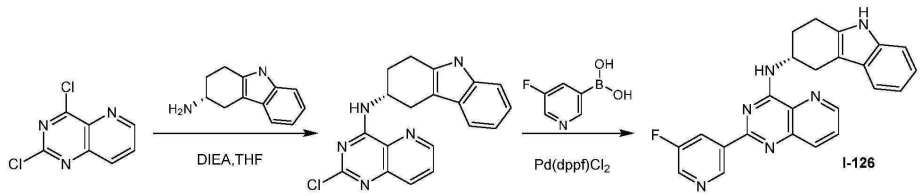
[2188] **I-126의 합성**



I-126

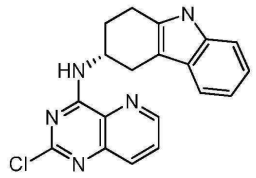
[2189]

[2190] **합성 반응식:**



[2191]

[2192] 단계 1: **(3*R*)-*N*-(2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



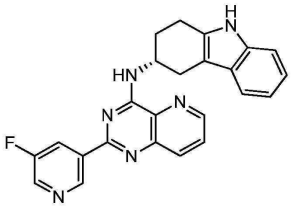
[2193]

[2194] THF(3mL) 중의 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘(100mg, 499.94μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(193.84mg, 1.50mmol, 261.24μL, 3당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(93.11mg, 499.94μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 1/1,TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(150mg, 428.80μmol, 85.8% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 5.1, 15.2 Hz, 1H), 3.06-2.80 (m, 3H), 2.37-2.12 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 350.1 $[M+H]^+$.

[2195]

[2196] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로 -1*H*-카바졸-3-아민(I-126)**



[2197]

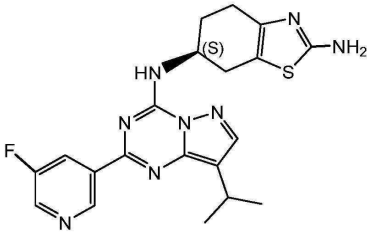
[2198] (3*R*)-*N*-(2-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60mg, 171.52μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(29.00mg, 205.82μmol, 1.2당량), Pd(dppf)Cl_2(12.55mg, 17.15μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(167.65mg, 514.56μmol, 3당량)을 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중에서 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(39.09mg, 95.24μmol, 55.5% 수율, 100.0% 순도, OR: $[\alpha]^{23.6}_{D}$ = 0.471(MeOH, c = 0.110 g/100mL).)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61-8.49 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 5.22-5.04 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.12-2.86 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 411.2 $[M+H]^+$.

[2199]

[2200] **실시예 116**

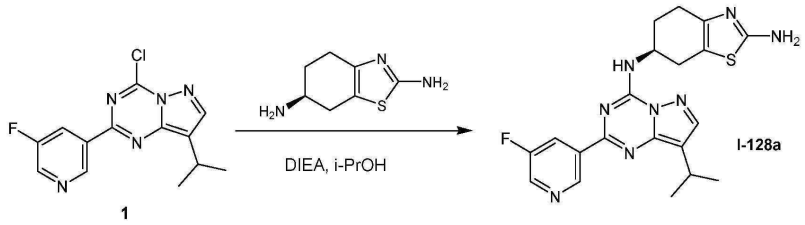
[2201] I-128a의 합성



I-128a

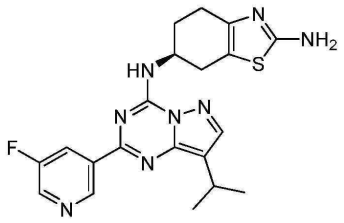
[2202]

[2203] 합성 반응식:



[2204]

[2205] 단계 1: (6*S*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(I-128a)



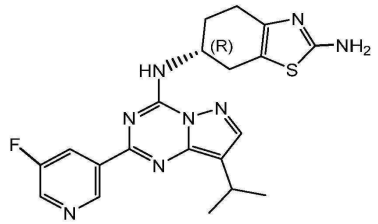
[2206]

[2207] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(70mg, 236.12 μmol, 1당량), (6*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(43.96mg, 259.74 μmol, 1.1당량) 및 DIEA(91.55mg, 708.37 μmol, 123.39 μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(20mL x 2)로 세척하여 (6*S*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(22.62mg, 53.29 μmol, 22.6% 수율, 100.0% 순도, SFC: Rt = 5.691분, ee = 99.8%, OR: $[\alpha]^{21.9}_{D}$ = -34.176($CHCl_3$, c = 0.104 g/100mL))을 백색 고체로서 수득하였다.

[2208] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.49-3.19 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$

[2209] 실시예 117

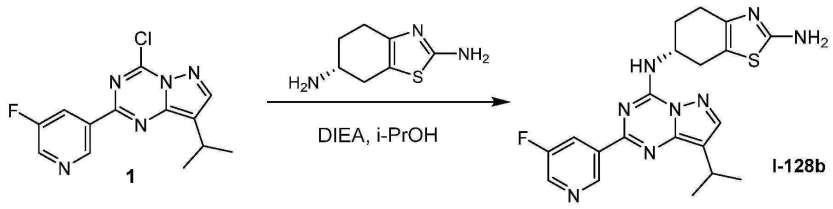
[2210] I-128b의 합성



I-128b

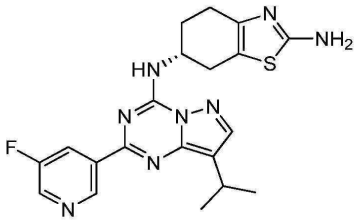
[2211]

[2212] 합성 반응식:



[2213]

[2214] 단계 1: (6*R*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일] -4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(I-128b)



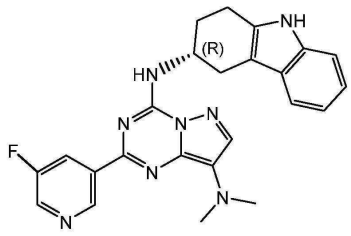
[2215]

[2216] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(70mg, 236.12μmol, 1당량), (6*R*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(43.96mg, 259.74μmol, 1.1당량) 및 DIEA(91.55mg, 708.37μmol, 123.38μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeOH(20mL x 2)로 세척하여 (6*R*)-*N*6-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-4,5,6,7-테트라하이드로-1,3-벤조티아졸-2,6-디아민(20.56mg, 48.43μmol, 20.5% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 7.228분, ee = 98.44%, OR: $[\alpha]_D^{22.1}$ = 29.753($CHCl_3$, c = 0.100 g/100mL))을 백색 고체로서 수득하였다.

[2217] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.77-4.72 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

[2218] 실시예 118

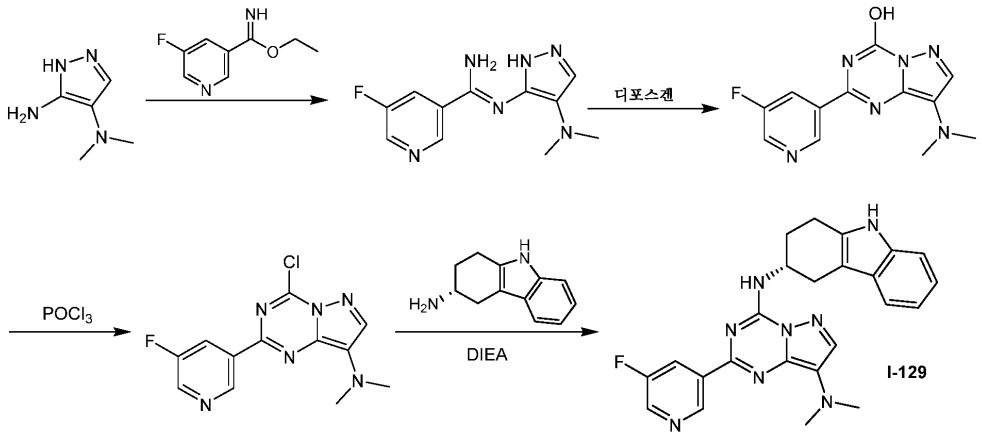
[2219] I-129의 합성



I-129

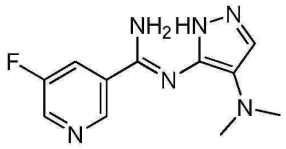
[2220]

[2221] 합성 반응식:



[2222]

[2223] 단계 1: *N*'-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]-5-플루오로-피리딘-3-카복스아미딘

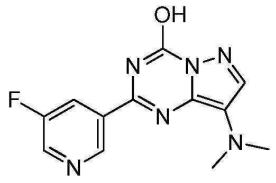


[2224]

[2225] ACN(20mL) 중의 *N*4,*N*4-디메틸-1*H*-피라졸-4,5-디아민(1.2g, 6.27mmol, 1당량, HCl)의 용액에 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복스이미데이트(1.11g, 6.27mmol, 1당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 5/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 *N*'-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]-5-플루오로-피리딘-3-카복스아미딘(700mg, 2.52mmol, 40.2% 수율, 89.5% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2226] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.96 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.72 (br s, 6H); ES-LCMS *m/z* 248.9 $[M+H]^+$.

[2227] 단계 2: 2-8-(디메틸아미노)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올



[2228]

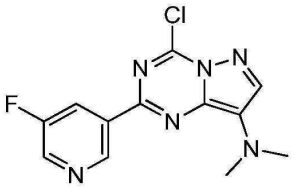
[2229] THF(1mL) 및 톨루엔(8mL) 중의 *N*'-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]-5-플루오로-피리딘-3-카복스아미딘

(160mg, 576.82 μmol, 1당량)의 용액에 디포스겐(342.34mg, 1.73mmol, 208.74 μL, 3당량)을 N_2 대기 하에 15℃에서 가하였다, 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 8-(디메틸아미노)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.03 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

[2230]

[2231] 단계 3 **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-아민**



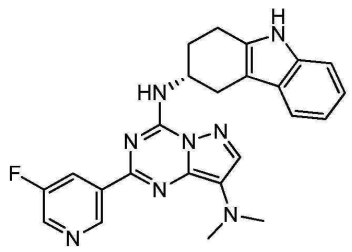
[2232]

[2233] $POCl_3$(9g, 58.70mmol, 5.45mL, 107.32당량) 중의 8-(디메틸아미노)-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 546.94 μmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하며 120℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 물(50mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 수성 $NaHCO_3$에 의해 pH를 8로 조정하며, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, Rf = 0.31)에 의해 정제하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-8-아민(25mg, 76.87 μmol, 14.0% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.05 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 293.1, 295.0 $[M+H]^+$.

[2234]

[2235] 단계 4: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*8,*N*8-디메틸-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4,8-디아민(I-129)**



[2236]

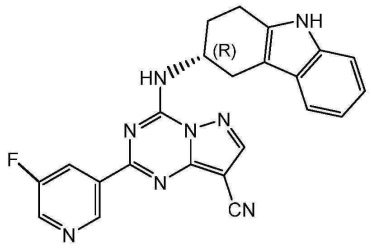
[2237] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5] 트리아진-8-아민(25mg, 76.87 μmol, 1당량)의 용액에 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(17.18mg, 92.24 μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 38% 내지 68%, 8분)에 의해 2회 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*8,*N*8-디메틸-*N*4-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4,8-디아민(34.45mg, 62.30 μmol, 81.0% 수율, 99.8% 순도, 3HCl, $[\alpha]^{20.6}_D$ = +36.080(MeOH, c = 0.1 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.53 (br s, 6H), 3.28-2.89 (m, 4H), 2.44-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$.

[2238]

[2239] **실시예 119**

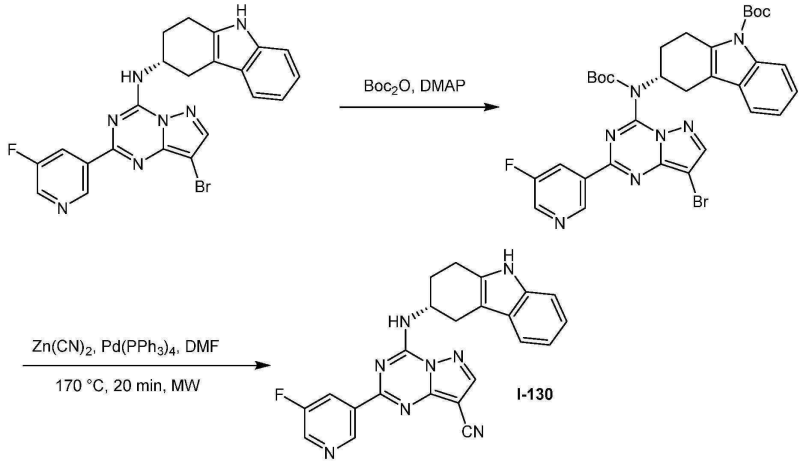
[2240] **I-130의 합성**



I-130

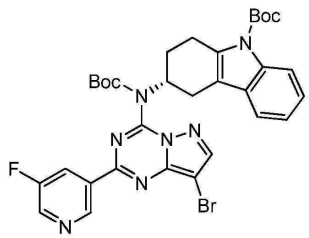
[2241]

[2242] **합성 반응식:**



[2243]

[2244] 단계 1: **3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5] 트리아진-4-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**



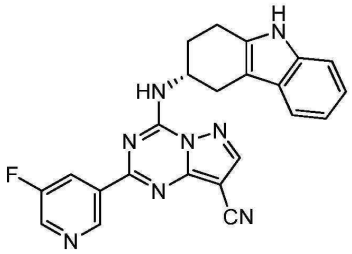
[2245]

[2246] 1,4-디옥산(50mL) 중의 (3*R*)-*N*-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(560mg, 1.09mmol, 1당량), Boc_2O(1.43g, 6.57mmol, 1.51mL, 6당량) 및 DMAP(534.93mg, 4.38mmol, 4당량)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(660mg, 972.66μmol, 88.9% 수율, 100.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 3.34 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 678.2, 680.2 $[M+H]^+$.

[2247]

[2248] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노] 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카보니트릴(I-130)**



[2249]

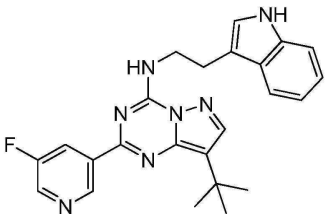
[2250] DMF(3mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(50mg, 72.36 μmol, 1당량), $Zn(CN)_2$(33.99mg, 289.44 μmol, 18.37 μL, 4당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(16.72mg, 14.47 μmol, 0.2당량)의 혼합물을 마이크로파 튜브 내에 넣은 다음, N_2로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 170℃에서 20분 동안 마이크로파 하에(1bar) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카보니트릴(15.36mg, 29.98 μmol, 41.4% 수율, 97.1% 순도, 2HCl, $[\alpha]^{18.1}_D$ = 45.287(MeOH, c = 0.078 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 3H), 2.37-2.35 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

[2251]

[2252] **실시예 120**

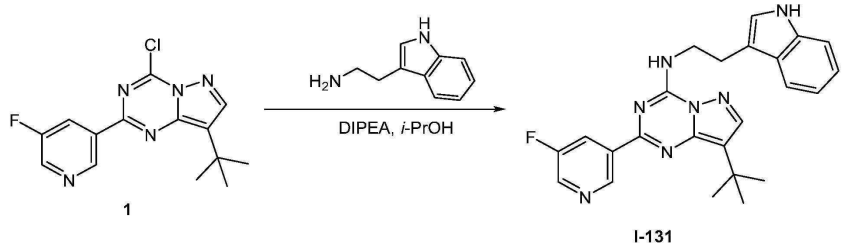
[2253] **I-131의 합성**



I-131

[2254]

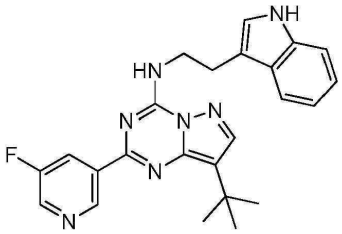
[2255] **합성 반응식:**



1 I-131

[2256]

[2257] 단계 1: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-8-(3급-부틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-131)**



[2258]

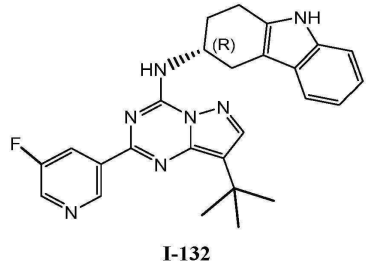
[2259] *i*-PrOH(3mL) 중의 8-3급-부틸-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(60mg, 176.62 μmol, 1당량)의 용액에 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(29.43mg, 183.68 μmol, 1.04당량) 및 DIPEA(114.13mg, 883.10 μmol, 153.82□μL, 5당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPL(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 95%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 8-3급-부틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(27.49mg, 54.18 μmol, 30.7% 수율, 99.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 4.02 (J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 430.3 $[M+H]^+$.

[2260]

[2261] **실시예 121**

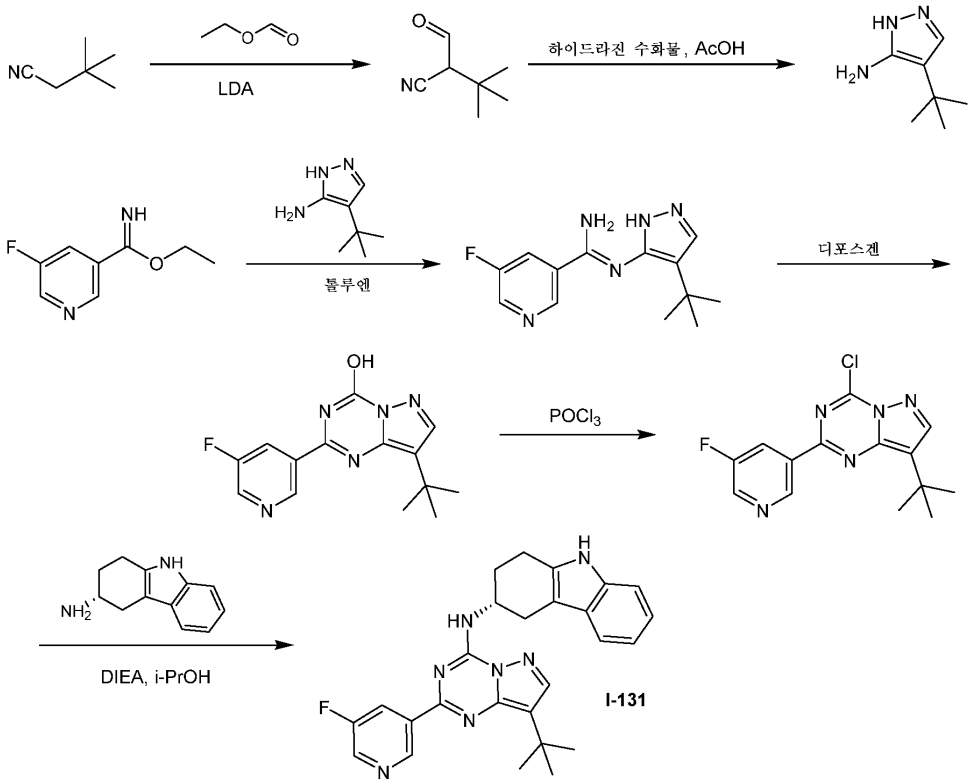
[2262] **I-132의 합성**



I-132

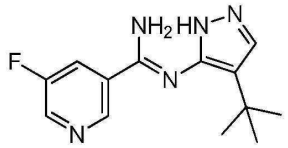
[2263]

[2264] **합성 반응식:**



[2265]

[2266] 단계 1: **(*Z*)-*N'*-(4-(3급-부틸)-1*H*-피라졸-5-일)-5-플루오로니코틴이미드아미드**

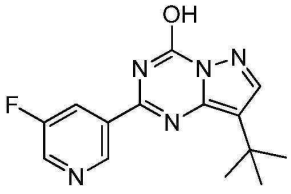


[2267]

[2268] 톨루엔(15mL) 중의 에틸 5-플루오로피리딘-3-카복스이미데이트(400mg, 2.26mmol, 1당량)의 용액에 4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-아민(314.54mg, 2.26mmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 130℃에서 24시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.23)에 의해 정제하여 *N'*-(4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-플루오로-피리딘-3-카복스아미딘(400mg, 1.45mmol, 64.4% 수율, 95.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2269] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 1.41 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 262.1 $[M+H]^+$.

[2270] 단계 2: **8-(3급-부틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올**



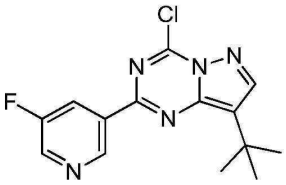
[2271]

[2272] 1,4-디옥산(5mL) 및 THF(5mL) 중의 *N'*-(4-3급-부틸-1*H*-피라졸-5-일)-5-플루오로-피리딘-3-카복스아미딘(400mg, 1.45mmol, 1당량)의 용액에 디포스겐(575.40mg, 2.91mmol, 350.85μL, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서

7시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 8-3급-부틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(400mg, 1.32mmol, 91.0% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2273] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 287.8 $[M+H]^+$.

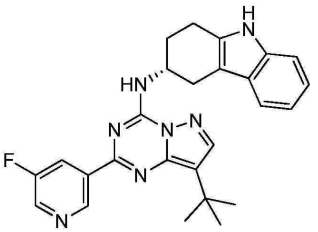
[2274] 단계 3: **8-(3급-부틸)-4-클로로-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**

[2275] 

[2276] $POCl_3$(2g, 13.04mmol, 1.21mL, 9.86당량) 중의 8-3급-부틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(400mg, 1.32mmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 빙수(10mL)에 용해시키고 DCM(10mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 8-3급-부틸-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(130mg, 382.68μmol, 28.9% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2277] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 305.7 $[M+H]^+$.

[2278] 단계 4: **(*R*)-*N*-(8-(3급-부틸)-2-(5-플루오로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일) -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-132)**

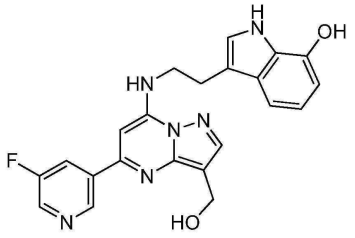
[2279] 

[2280] *i*-PrOH(3mL) 중의 8-3급-부틸-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(60mg, 176.62μmol, 1당량)의 용액에 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(34.21mg, 183.69μmol, 1.04당량) 및 DIPEA(114.14mg, 883.11μmol, 153.82μL, 5당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 95%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[8-3급-부틸-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(28.87mg, 53.29μmol, 30.2% 수율, 97.6% 순도, 2HCl, $[\alpha]_D^{21}$ = 18.883 (MeOH, c = 0.100 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

[2281] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 8.69-8.61 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.10-2.84 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 456.3 $[M+H]^+$.

[2282] **실시예 122**

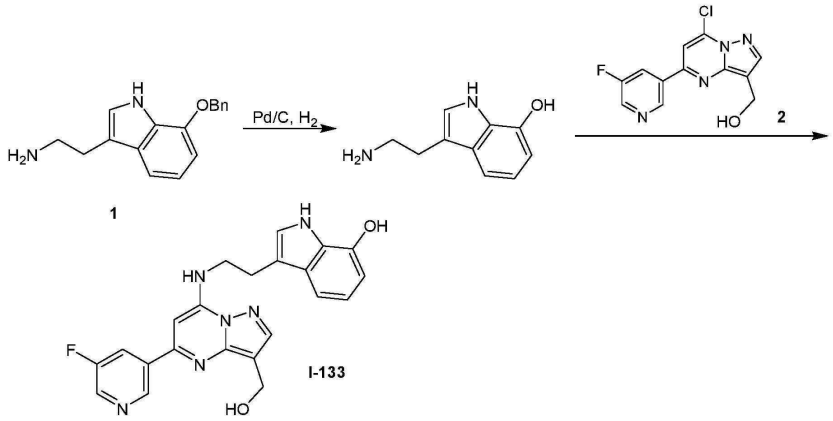
[2283] I-133의 합성



I-133

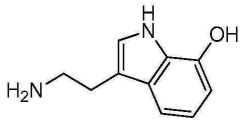
[2284]

[2285] 합성 반응식:



[2286]

[2287] 단계 1: 3-(2-아미노에틸)-1*H*-인돌-7-올

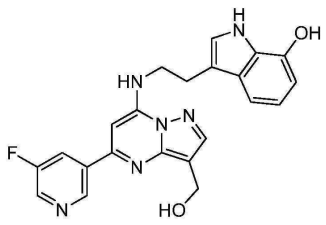


[2288]

[2289] MeOH(10mL) 중의 2-(7-벤질옥시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(150mg, 563.19μmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(50mg, 10%)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하고 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 3-(2-아미노에틸)-1*H*-인돌-7-올(90mg, 510.74μmol, 90.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2290] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.06-7.00 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 4H).

[2291] 단계 2: 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] 아미노]에틸]-1*H*-인돌-7-올(I-133)



[2292]

[2293] *i*-PrOH(10mL) 중의 [7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(55mg, 171.12μmol, 1당량), 3-(2-아미노에틸)-1*H*-인돌-7-올(39.20mg, 222.45μmol, 1.3당량) 및 DIEA(66.35mg, 513.35μmol,

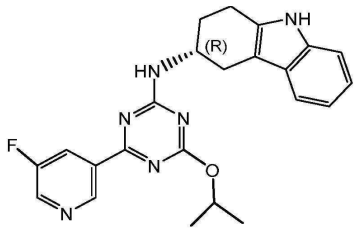
89.42 μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5 μm; 이동상: [물-ACN]; B%: 17% 내지 47%, 8.5분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-7-올(16.9mg, 38.27 μmol, 22.4% 수율, 94.8% 순도)을 회색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

[2294]

[2295] **실시예 123**

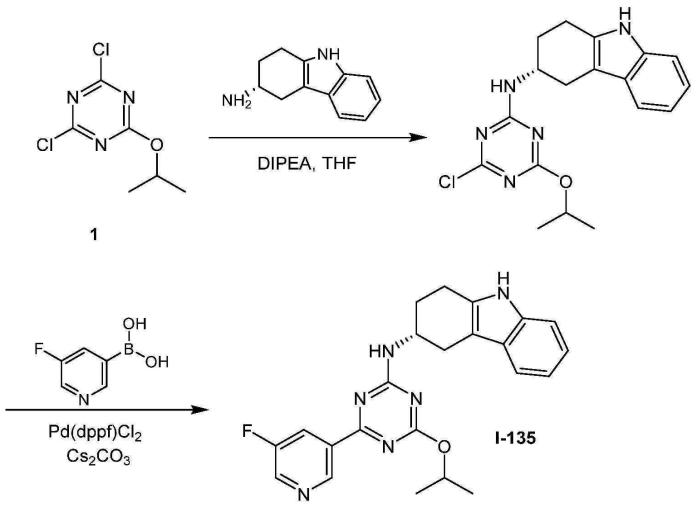
[2296] **I-135의 합성**



I-135

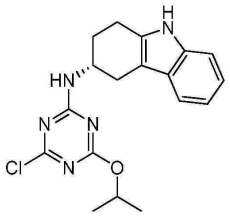
[2297]

[2298] **합성 반응식:**



[2299]

[2300] 단계 1: **(3*R*)-*N*-(4-클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



[2301]

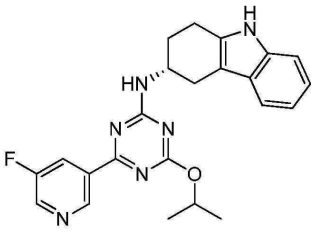
[2302] THF(5mL) 중의 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진(150mg, 648.90 μmol, 1당량)의 용액에 THF(5mL) 중의 DIPEA(119.93mg, 927.92 μmol, 161.63□μL, 1.43당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(125.69mg, 674.85 μmol, 1.04당량)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc

= 1/1, R_f = 0.47)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-(4-클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(220mg, 553.33 μmol, 85.3% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 3.1, 7.7 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.06-5.59 (m, 1H), 5.41-4.98 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 1H), 3.16 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.96-2.66 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 5.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 358.1 $[M+H]^+$.

[2303]

[2304] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[4-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로 -1*H*-카바졸-3-아민(I-135)**



[2305]

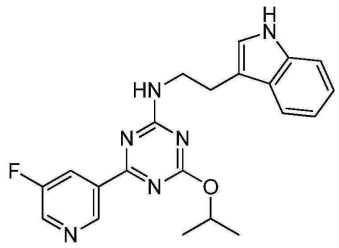
[2306] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중의 (3*R*)-*N*-(4-클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H* -카바졸-3-아민(200mg, 503.02 μmol, 1당량)의 용액에 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(70.88mg, 503.02 μmol, 1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(36.81mg, 50.30 μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(491.68mg, 1.51mmol, 3당량)을 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 8분)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[4-(5-플루오로-3-피리딜)-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(55.56mg, 113.07 μmol, 22.5% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, $[\alpha]^{21.2}_D$ = 56.652 (MeOH, c = 0.100 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03-6.86 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.65-4.37 (m, 1H), 3.16 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.70 (dd, J = 8.8, 14.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.41 (d, J = 5.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.0 $[M+H]^+$.

[2307]

[2308] **실시예 124**

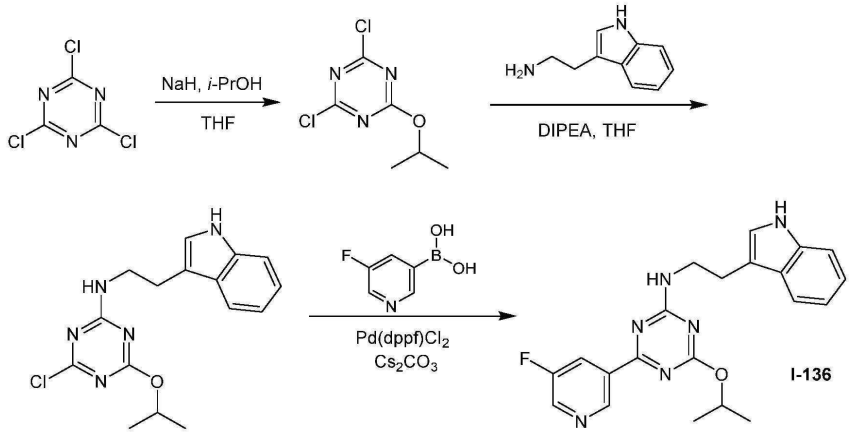
[2309] **I-136의 합성**



I-136

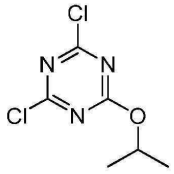
[2310]

[2311] **합성 반응식:**



[2312]

[2313] 단계 1: **2,4-디클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진**

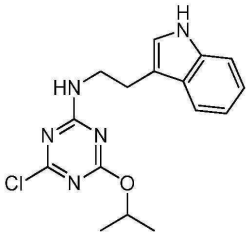


[2314]

[2315] THF(12mL) 중의 *i*-PrOH(322.62mg, 5.37mmol, 410.98μL, 1.1당량)의 용액에 NaH(253.76mg, 6.34mmol, 60% 순도, 1.3당량)를 0℃에서 N_2 하에 가하였다. TLC(PE/EtOAc = 6:1, R_f = 0.6)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 0℃에서 물(50mL)에 서서히 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 20/1, TLC: PE/EtOAc = 6/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진(430mg, 1.86mmol, 38.1% 수율, 90.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2316] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.40-5.25 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

[2317] 단계 2: **4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-아민**



[2318]

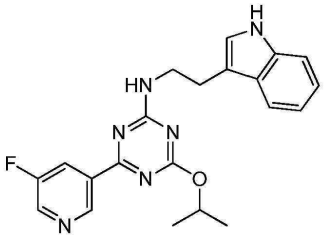
[2319] THF(10mL) 중의 2,4-디클로로-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진(100mg, 432.60μmol, 1당량)의 용액에 THF(5mL) 중의 DIPEA(79.95mg, 618.62μmol, 107.75μL, 1.43당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(72.08mg, 449.90μmol, 1.04당량)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.47)에 의해 정제하여 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-아민(90mg, 244.12μmol, 56.4% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 8.13-7.96 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.96 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 5.39-4.97 (m, 1H), 3.84-3.59 (m, 2H), 3.48 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.09-2.86 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 6H); ES-LCMS m/z 332.1, 334.1 $[M+H]^+$.

[2320]

[2321] 단계 3: **4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-아민(I-136)**



[2322]

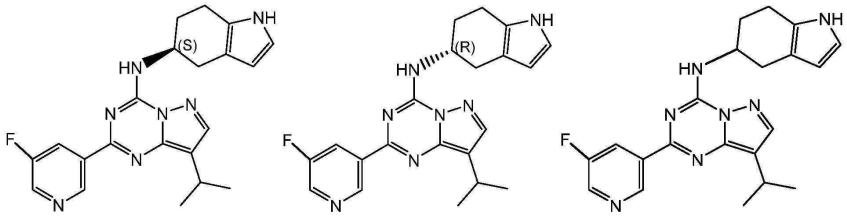
[2323] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중의 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-아민(90mg, 244.12 μmol, 1당량)의 용액에 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(34.40mg, 244.12 μmol, 1당량), Cs_2CO_3(238.62mg, 732.37 μmol, 3당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(17.86mg, 24.41 μmol, 0.1당량)를 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제하여 4-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-1,3,5-트리아진-2-아민(25.60mg, 55.01 μmol, 22.5% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.24 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.18 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 13.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.36-5.16 (m, 1H), 3.75-3.51 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.34-1.26 (m, 6H); ES-LCMS m/z 393.1 $[M+H]^+$.

[2324]

[2325] **실시예 125**

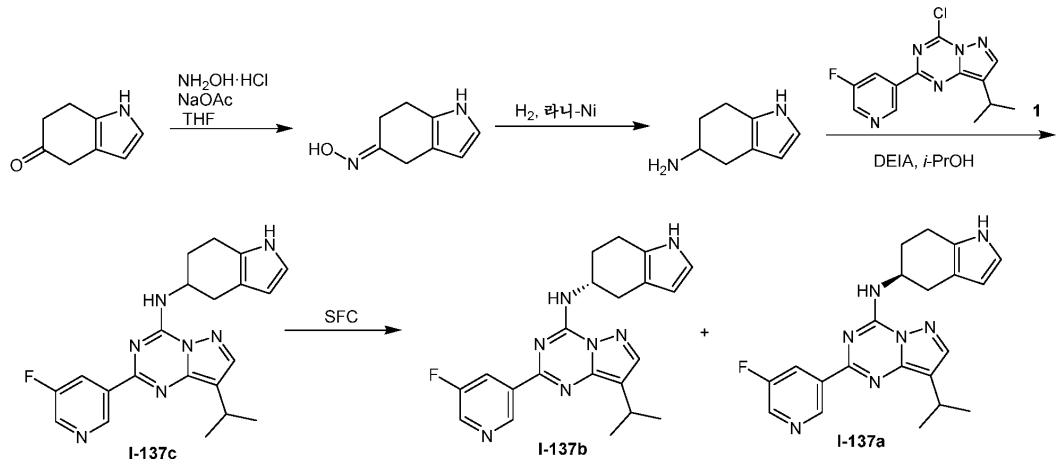
[2326] **I-137a, I-137b 및 I-137c의 합성**



I-137a **I-137b** **I-137c**

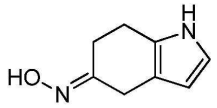
[2327]

[2328] **합성 반응식:**



[2329]

[2330] 단계 1: **1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심**

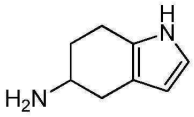
[2331] 

[2332] THF(10mL) 중의 1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온(150mg, 1.11mmol, 1당량), $NH_2OH \cdot HCl$(92.54mg, 1.33mmol, 1.2당량) 및 NaOAc(136.56mg, 1.66mmol, 1.5당량)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O (20mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심(160mg, 미정제)을 갈색 검으로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (br s, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.06-5.98 (m, 1H), 3.63-3.35 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 151.1 $[M+H]^+$.

[2333]

[2334] 단계 2: **4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민**

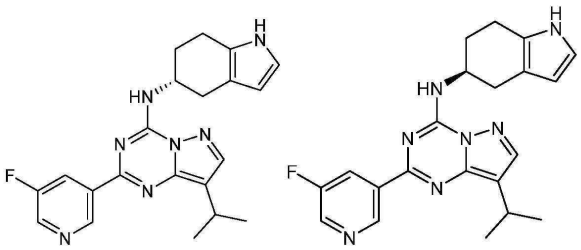
[2335] 

[2336] MeOH(10mL) 중의 1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심(160mg, 1.07mmol, 1당량) 및 라니-Ni(200mg)의 혼합물을 H_2(15psi) 하에 10℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(140mg, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 4.8, 14.8 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 8.8, 14.8 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 137.2 $[M+H]^+$.

[2337]

[2338] 단계 3: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-137a) 및 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-137b)**



[2339]

[2340] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(120.48mg, 330.41μmol, 1당량) 및 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(45mg, 330.41μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(341.63mg, 2.64mmol, 460.41μL, 8당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 키랄성 SF(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5um); 이동상: [0.1%NH_3H_2O MeOH]; B%: 35% 내지 35%)에 의해 분리하여 피크 1(SFC: Rt = 3.442) 및 피크 2(SFC: Rt = 3.780)를 수득하였다. 피크 1을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(17.61mg, 35.16μmol, 10.6% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, SFC: Rt = 3.442, ee = 100%, OR: $[\alpha]^{20.2}_{D}$ = -0.069(MeOH c = 0.086 g/100mL))를 회색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.56 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 3H), 2.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[2341]

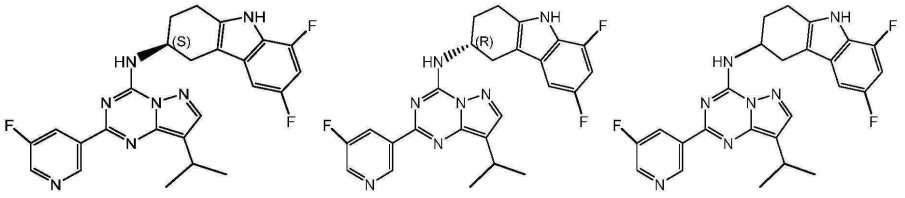
[2342] 피크 2(SFC: Rt = 3.780)를 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조하여 나머지 에난티오머(16.18mg, 32.31μmol, 9.8% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, SFC: Rt = 3.780, ee = 99.12%, OR: $[\alpha]^{20.3}_{D}$ = 0.066(MeOH c = 0.084 g/100mL))를 갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.46-8.38 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.21 (td, J = 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 392.2 $[M+H]^+$.

[2343]

[2344] **실시예 126**

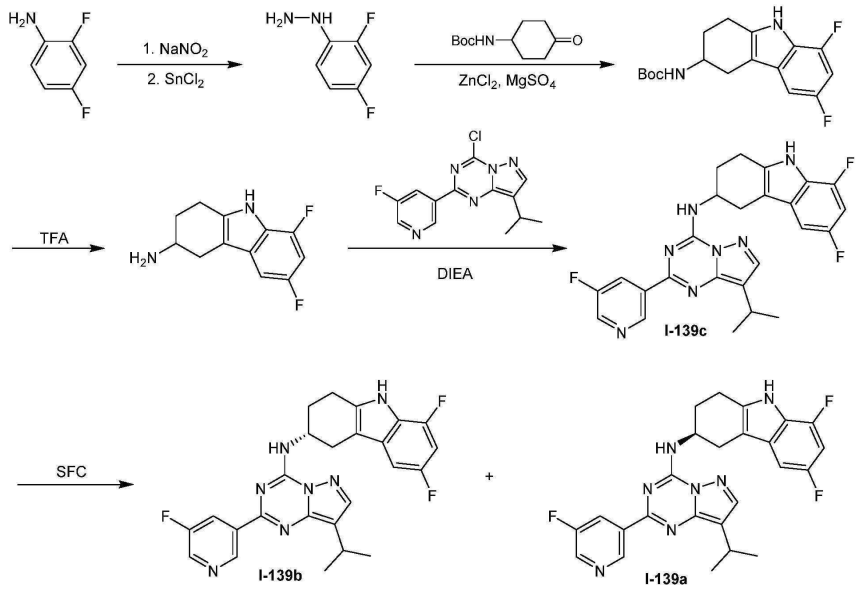
[2345] **I-139a, I-139b 및 I-139c의 합성**



I-139a **I-139b** **I-139c**

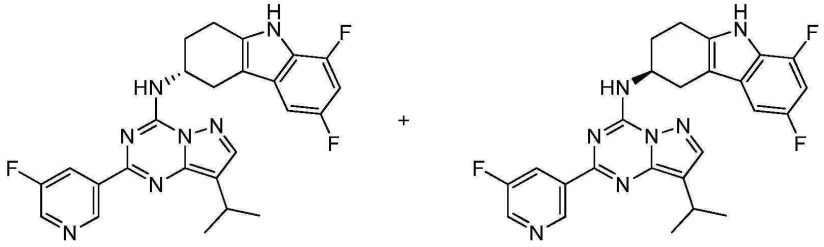
[2346]

[2347] **합성 반응식:**



[2348]

[2349] 단계 1: **(3*S*)-6,8-디플루오로-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-139a) 및 (3*R*)-6,8-디플루오로-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-139b)**



[2350]

[2351] *i*-PrOH(10mL) 중의 6,8-디플루오로-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(180mg, 509.83 μmol, 1당량, TFA) 및 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(221.40mg, 607.18 μmol, 1.19당량)의 용액에 DIEA(527.13mg, 4.08mmol, 710.42 μL, 8당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um); 이동상: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 45% 내지 45%, min)에 의해 분리하여 피크 1(SFC: Rt = 1.851) 및 피크 2(SFC: Rt = 2.254)를 수득하였다. 피크 1을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 에난티오머(64.24mg, 114.88 μmol, 22.5% 수율, 98.4% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 1.851, ee = 100%, OR: $[\alpha]_D^{20.2}$ = 0.206(MeOH c = 0.110 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (m, J = 10.6 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.22 (d, J = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.88 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.20 (br s, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 478.3 $[M+H]^+$.

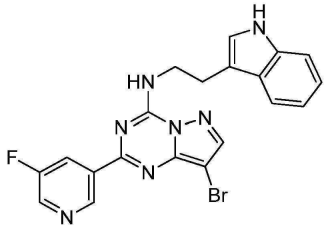
[2352]

[2353] 피크 2를 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 나머지 에난티오머(70.3mg, 125.02 μmol, 24.5% 수율, 97.9% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 2.254, ee = 99.79%, OR: $[a]_D^{20.2}$ = -0.239(MeOH c = 0.117 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

[2354] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 1.8, 9.4 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 4.94-4.75 (m, 1H), 3.22 (d, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 478.2 $[M+H]^+$.

[2355] **실시예 127**

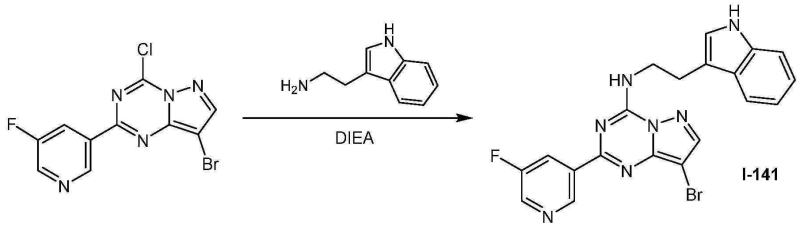
[2356] **I-141의 합성**



I-141

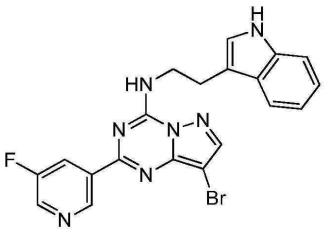
[2357]

[2358] **합성 반응식:**



[2359]

[2360] 단계 1: **8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5] 트리아진-4-아민 (I-141)**



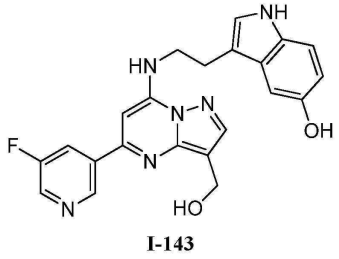
[2361]

[2362] *i*-PrOH(3mL) 중의 8-브로모-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 152.19 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(59.01mg, 456.58 μmol, 79.53 μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(29.26mg, 182.63 μmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8 min;)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(19.80mg, 37.70 μmol, 24.8% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2363] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 452.1, 454.1 $[M+H]^+$.

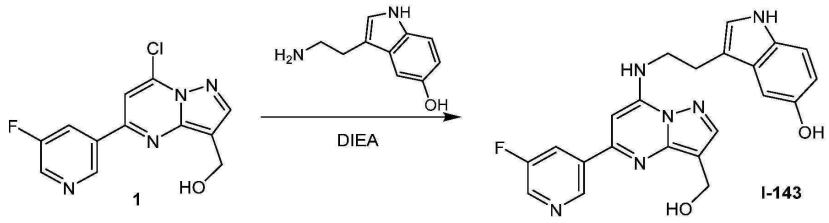
[2364] **실시예 128**

[2365] **I-143의 합성**

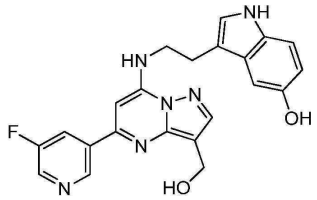
[2366] 

I-143

[2367] **합성 반응식:**

[2368] 

[2369] 단계 1: **3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] 아미노]에틸]-1*H*-인돌-5-올(I-143)**

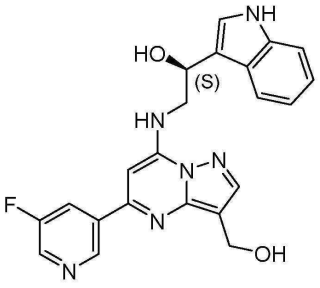
[2370] 

[2371] *i*-PrOH(4mL) 중의 [7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(80mg, 287.08μmol, 1당량)의 용액에 3-(2-아미노에틸)-1*H*-인돌-5-올(50.59mg, 287.08μmol, 1당량) 및 DIEA(111.31mg, 861.24μmol, 150.01μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-5-올(3.76mg, 8.99μmol, 3.1% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2372] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.86 (t, J =6.1 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 440.8 $[M+Na]^+$.

[2373] **실시예 129**

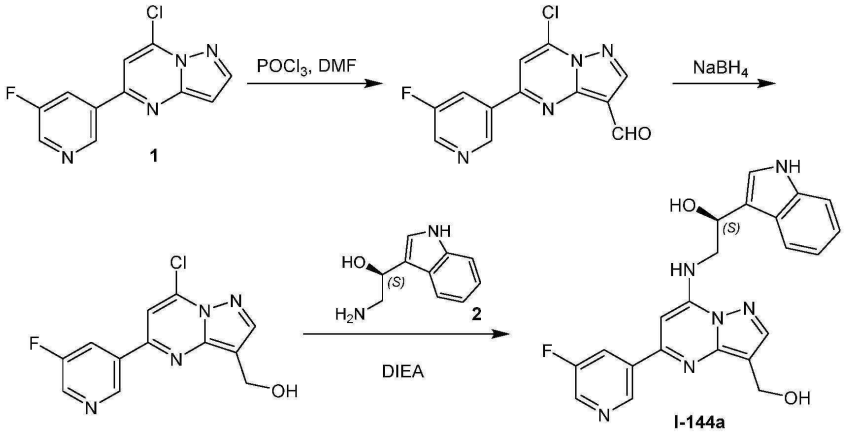
[2374] I-144a의 합성



I-144a

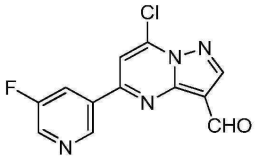
[2375]

[2376] 합성 반응식:



[2377]

[2378] 단계 1: 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데히드

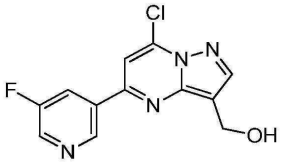


[2379]

[2380] DMF(10mL)의 용액에 $POCl_3$(5g)를 -20℃에서 12분 동안 N_2 대기 하에 적가하였다. 1시간 후, DMF(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(1g, 3.76mmol, 1당량)을 상기 용액에 가하면서 그 동안 온도를 -20℃ 미만으로 유지하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. DMF(10mL) 중의 $POCl_3$(12.85g)을 상기 용액에 가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(200mL)을 가하였다. 혼합물을 DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 5% LiCl(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데히드(800mg, 2.77mmol, 73.5% 수율, 95.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2381] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 10.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.9-8.79 (m, 2H), 8.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H); ES-LCMS m/z 277.0 $[M+H]^+$.

[2382] 단계 2: **[7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올**

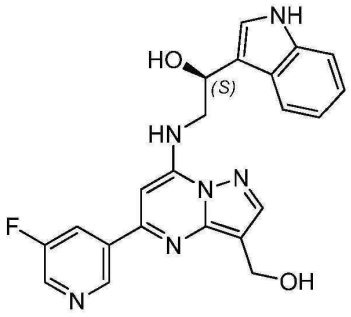
[2383] 

[2384] THF(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카브알데히드(400mg, 1.38mmol, 1당량)의 혼합물에 $NaBH_4$(78.52mg, 2.08mmol, 1.5당량)를 0℃에서 가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 0.5N 수성 HCl(0.05mL)을 가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.27)에 의해 정제하여 [7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(130mg, 421.25μmol, 30.4% 수율, 90.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.48 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.71 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 279.0 $[M+H]^+$.

[2385]

[2386] 단계 3: **(1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] 아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(I-144a)**

[2387] 

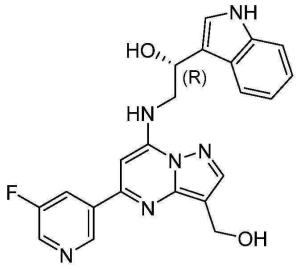
[2388] *i*-PrOH(3mL) 중의 [7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(55mg, 178.22μmol, 1당량)의 용액에 (1*S*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(36.95mg, 178.22μmol, 1당량) 및 DIEA(69.10mg, 534.66μmol, 93.13μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(40mg, 94.55μmol, 53.0% 수율, 98.9% 순도, SFC: R_t= 4.476, ee = 99.1%, $[\alpha]^{19.6}_D$= -11.254(MeOH, c = 0.106 g/100mL))을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 2H); ES-LCMS m/z 419.1 $[M+H]^+$.

[2389]

[2390] **실시예 130**

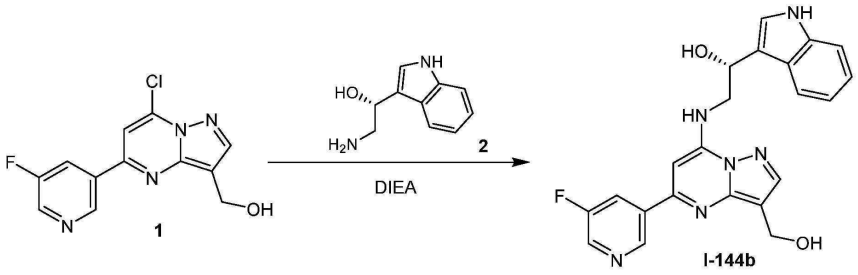
[2391] **I-144b의 합성**



I-144b

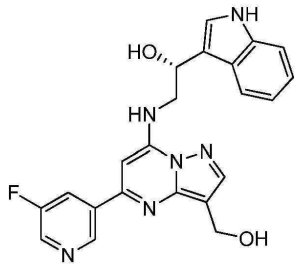
[2392]

[2393] **합성 반응식:**



[2394]

[2395] 단계 1: **(1*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일] 아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(I-144b)**



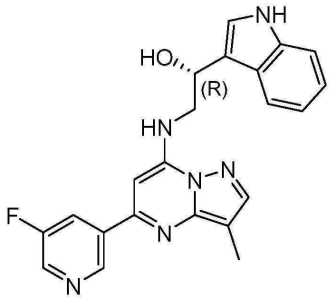
[2396]

[2397] *i*-PrOH(3mL) 중의 [7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-일]메탄올(66.45mg, 215.31μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(83.48mg, 645.93μmol, 112.51μL, 3당량) 및 (1*R*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(53.32mg, 279.90μmol, 1.3당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(basic condition; 컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 8분)에 의해 2회 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 (1*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(하이드록시메틸)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(18.50mg, 44.21μmol, 20.5% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 3.628분, ee = 99.4%, $[\alpha]^{19.5}_D$ = +12.650(MeOH, c = 0.106 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

[2398] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.31 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

[2399] **실시예 131**

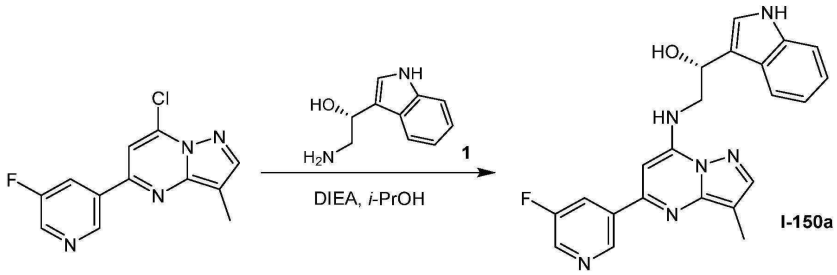
[2400] I-150a의 합성



I-150a

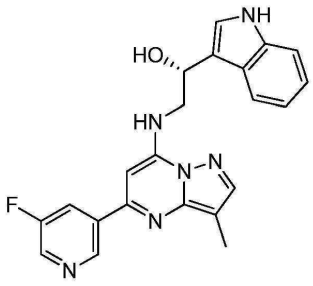
[2401]

[2402] 합성 반응식:



[2403]

[2404] 단계 1: (1*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(I-150a)



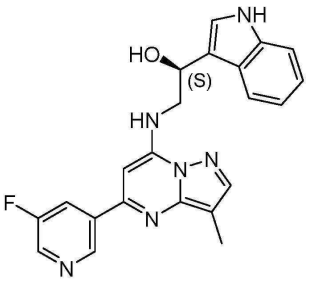
[2405]

[2406] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 185.97μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(120.18mg, 929.87μmol, 161.96μL, 5당량) 및 (1*R*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(46.06mg, 241.77μmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.12)에 의해 정제하여 (1*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(15.35mg, 38.14μmol, 20.5% 수율, 100% 순도, SFC: R_t = 1.560, ee = 99.008%, $[\alpha]^{22.1}_D$ = +6.048(MeOH, c = 0.133 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

[2407] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 403.1 $[M+H]^+$.

[2408] 실시예 132

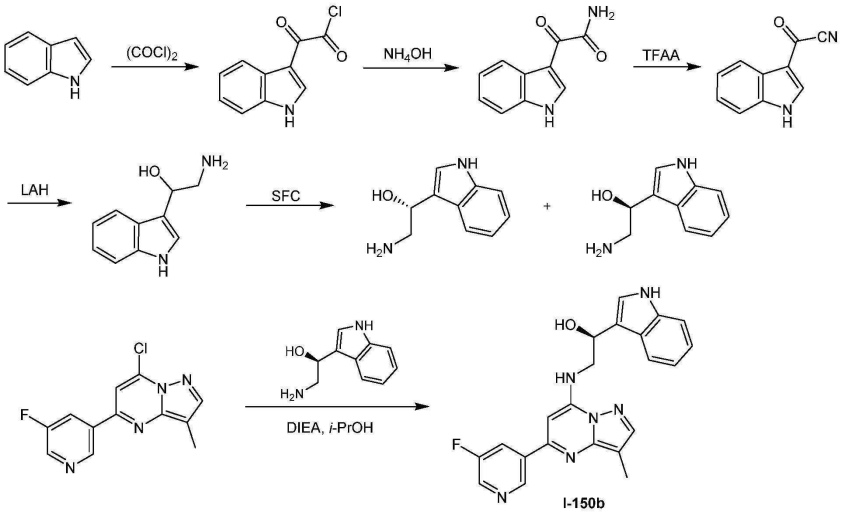
[2409] I-150b의 합성



I-150b

[2410]

[2411] 합성 반응식:



[2412]

[2413] 단계 1: 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드

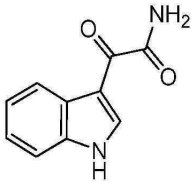
[2414]

[2415] THF(100mL) 중의 인돌(10g, 85.36mmol, 1당량)의 용액에 $(COCl)_2$(11.05g, 87.07mmol, 7.62mL, 1.02당량)를 0-5℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 0-5℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 황색 슬러리를 여과하고, 케이크를 PE(10mL x 2)로 세척하고 감압하에 건조시켜 미정제 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드(15g, 72.25mmol, 84.6% 수율, 100% 순도)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.31 (br s, 1H), 8.64-8.57 (m, 1H), 8.34-8.25 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H).

[2416]

[2417] 단계 2: 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드



[2418]

[2419] EtOH(100mL) 중의 $NH_3 \cdot H_2O$(42.20g, 337.17mmol, 46.37mL, 28%, 10당량)의 용액에 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸 클로라이드(7g, 33.72mmol, 1당량)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 물(20mL x 2)로 세척하고 감압 하에 건조시켜 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드(5.5g, 28.00mmol, 83.0% 수율, 95.8% 순도)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2420] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.18 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 189.1 $[M+H]^+$.

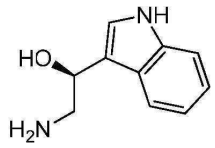
[2421] 단계 3: 1*H*-인돌-3-카보닐 시아나이드

[2422]

[2423] EtOAc(100mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-아세트아미드(5.5g, 28.00mmol, 1당량) 및 피리딘(6.64g, 84.00mmol, 6.78mL, 3당량)의 용액에 TFAA(8.82g, 42.00mmol, 5.84mL, 1.5당량)를 10℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 10℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(100mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 0.5N 수성 HCl(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 1*H*-인돌-3-카보닐 시아나이드(3.2g, 12.73mmol, 45.5% 수율, 67.7% 순도)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2424] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.88 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dq, J = 1.3, 7.2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 171.1 $[M+H]^+$.

[2425] 단계 4: (1*S*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올



[2426]

[2427] THF(40mL) 중의 1*H*-인돌-3-카보닐 시아나이드(1g, 3.98mmol, 1당량)의 용액에 LAH(302.00mg, 7.96mmol, 2당량)를 0℃에서 N_2 하에 가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.18)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 혼합물을 THF(50mL)로 희석하고 0℃로 냉각시키며, 물(0.3mL), 10% 수성 NaOH(0.3mL) 및 물(0.9mL)을 순서대로 가하여 켄칭시켰다. 30분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/MeOH = 1/0 내지 1/1, TLC: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0.18)에 의해 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 2회의 SFC 분리(첫 번째: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 10μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 35% 내지 35%. 두 번째: 컬럼: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 5μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O IPA]; B%: 45% 내지 45%)에 의해 정제하여 (1*R*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(120mg, 629.91μmol, 15.8% 수율, 92.5% 순도, ee = 92.5%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 159.2 $[M-H_2O+H]^+$.

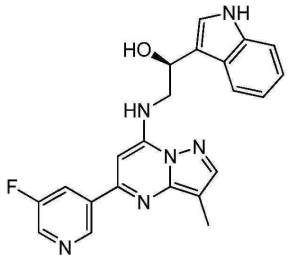
[2428]

[2429] 그리고, (1*S*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(125mg, 602.96μmol, 15.2% 수율, 85.0% 순도, ee = 98.698%)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H); ES-LCMS m/z 159.2 $[M-H_2O+H]^+$.

[2430]

[2431] 단계 5 **(1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(I-150b)**



[2432]

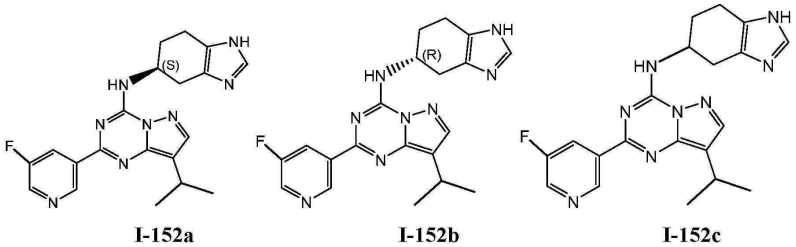
[2433] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 185.97μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(72.11mg, 557.92μmol, 97.18μL, 3당량) 및 (1*S*)-2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(57.47mg, 277.22μmol, 1.49당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.18)에 의해 정제하여 (1*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(29.26mg, 71.26μmol, 38.3% 수율, 98.0% 순도, SFC: R_t = 2.204, ee = 98.378, $[\alpha]^{21.4}_D$ = -8.227(MeOH, c = 0.10 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-LCMS m/z 403.2 $[M+H]^+$.

[2434]

[2435] **실시예 133**

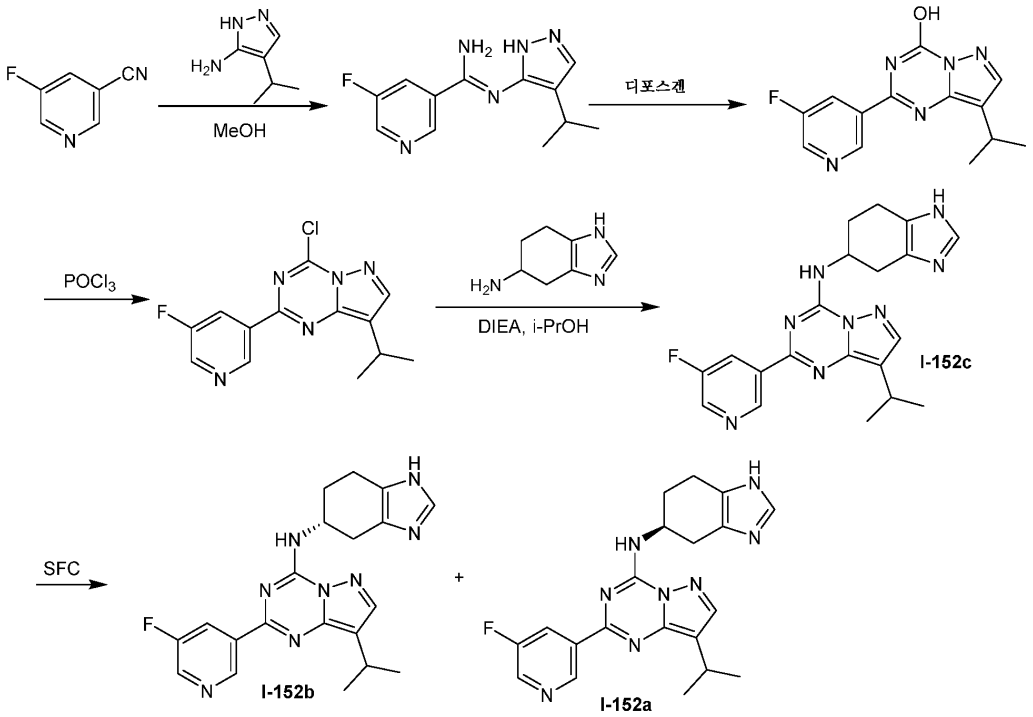
[2436] **I-152a, I-152b, I-152c의 합성**



I-152a **I-152b** **I-152c**

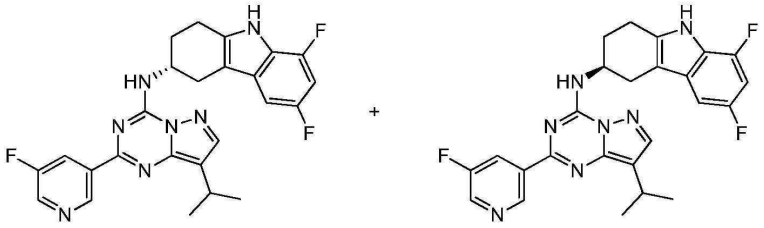
[2437]

[2438] **합성 반응식:**



[2439]

[2440] 단계 1: **(3*R*)-6,8-디플루오로-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-152b) 및 (3*S*)-6,8-디플루오로-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-152a)**



[2441]

[2442] *i*-PrOH(10mL) 중의 6,8-디플루오로-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(180mg, 509.83 μmol, 1당량, TFA) 및 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(221.40mg, 607.18 μmol, 1.19당량) 의 용액에 DIEA(527.13mg, 4.08mmol, 710.42 μL, 8당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물을 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um); 이동상: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 45% 내지 45%, min)에 의해 정제하여 피크 1(SFC: Rt = 1.851) 및 피크 2(SFC: Rt = 2.254)를 수득하였다. 피크 1을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 에난티오머(64.24mg, 114.88 μmol, 22.5% 수율, 98.4% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 1.851, ee = 100%, OR: $[\alpha]^{20.2}_{D}$ = 0.206(MeOH c = 0.110 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

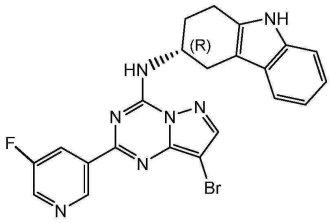
[2443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (m, J = 10.6 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.22 (d, J = 7.1, 14.0 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.88 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.20 (br s, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 478.3 $[M+H]^+$.

[2444] 피크 2를 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 나머지 에난티오머(70.3mg, 125.02 μmol, 24.5% 수율, 97.9% 순도, 2HCl, SFC: Rt = 2.254, ee = 99.79%, OR: $[a]^{20.2}_D$ = -0.239(MeOH c = 0.117 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

[2445] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 1.8, 9.4 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 4.94-4.75 (m, 1H), 3.22 (d, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 478.2 $[M+H]^+$.

[2446] **실시예 134**

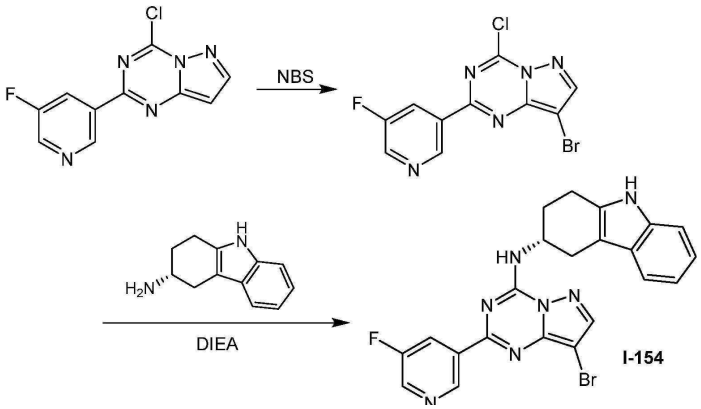
[2447] **I-154의 합성**



I-154

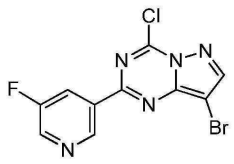
[2448]

[2449] **합성 반응식:**



[2450]

[2451] 단계 1: **8-브로모-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**



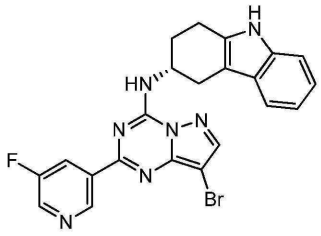
[2452]

[2453] MeCN(2mL) 및 DCM(1mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(110mg, 423.02 μmol, 1당량)의 용액에 NBS(82.82mg, 465.33 μmol, 1.1당량)를 가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 8-브로모-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(120mg, 365.27 μmol, 86.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음

단계에서 사용하였다.

[2454] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H); ES-LCMS m/z 327.9, 329.9 $[M+H]^+$.

[2455] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일] -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-154)**

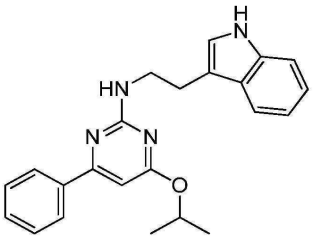
[2456] 

[2457] *i*-PrOH(3mL) 중의 8-브로모-4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(70mg, 204.55μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(41.91mg, 225.00μmol, 1.1당량) 및 DIEA(79.31mg, 613.65μmol, 106.89μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 63% 내지 93%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(32.48mg, 58.92μmol, 28.8% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, OR: $[\alpha]_D^{22.1}$ = 0.234(MeOH, c = 0.105 g/100mL)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2458] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1H), 8.85-8.72 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.43-2.17 (m, 2H); ES-LCMS m/z 480.1, 482.1 $[M+H]^+$.

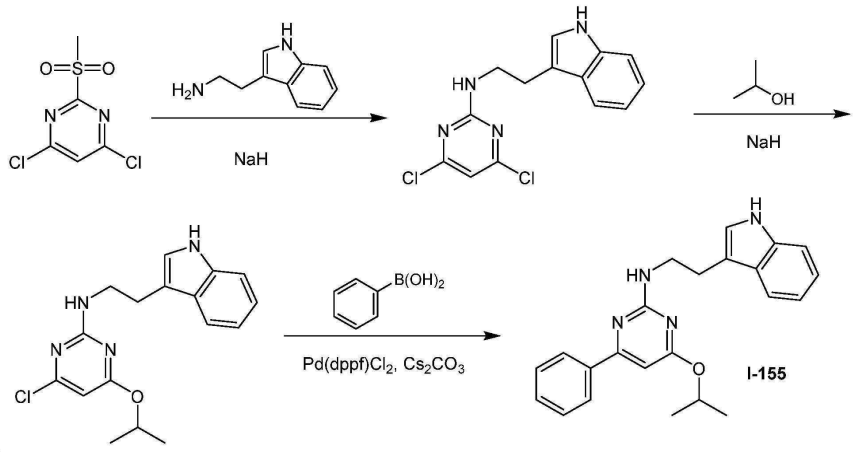
[2459] **실시예 135**

[2460] **I-155의 합성**

[2461] 

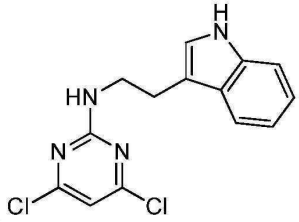
I-155

[2462] **합성 반응식:**



[2463]

[2464] 단계 1: **4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민**



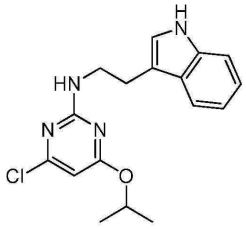
[2465]

[2466] 무수 THF(10mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(666.77mg, 4.16mmol, 1.05당량)의 혼합물에 NaH(237.58mg, 5.94mmol, 1.5당량)를 빙욕 하에 N_2 대기에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 -60℃로 냉각시키고, 무수 THF(10mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸설포닐-피리미딘(900mg, 3.96mmol, 1당량)을 적가하고, 이 온도를 -55℃ 미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 -55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (15mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 H_2O(15mL)로 희석하며 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O(15mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 1/3, R_f = 0.43)에 의해 정제하여 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(570mg, 1.48mmol, 37.5% 수율, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 307.0, 309.0 $[M+H]^+$.

[2467]

[2468] 단계 2: **4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민**



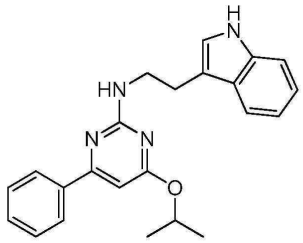
[2469]

[2470] THF(3mL) 중의 *i*-PrOH(75.12mg, 1.25mmol, 95.70μL, 1.2당량)의 용액에 NaH(62.50mg, 1.56mmol, 1.5당량)를 가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 THF(3mL) 중의 4,6-디클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리미딘-2-아민(400mg, 1.04mmol, 1당량)의 용액을 가하고, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O(3mL)를 가하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)로 정제하

여 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(470mg, 710.37 μmol, 68.2% 수율, 50% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2471] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (br s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.62-1.18 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 331.1 $[M+H]^+$.

[2472] 단계 3: ***N*-(2-(1*H*-인돌-3-일)에틸)-4-이소프로폭시-6-페닐피리미딘-2-아민(I-155)**

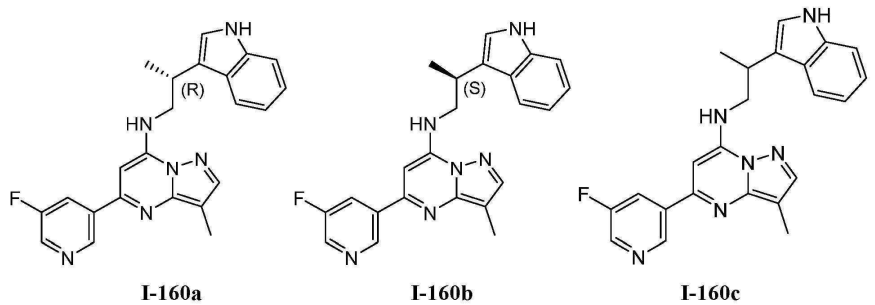
[2473] 

[2474] 1,4-디옥산(10mL) 및 H_2O(2mL) 중의 4-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-6-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(450mg, 680.15 μmol, 1당량) 및 페닐보론산(124.39mg, 1.02mmol, 1.5당량)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(49.77mg, 68.01 μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(664.81mg, 2.04mmol, 3당량)을 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 마이크로파 튜브에 넣고 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-4-이소프로폭시-6-페닐-피리미딘-2-아민(19.18mg, 44.68 μmol, 6.6% 수율, 95.3% 순도, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2475] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.13 (td, J = 6.1, 12.2 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 373.3 $[M+H]^+$.

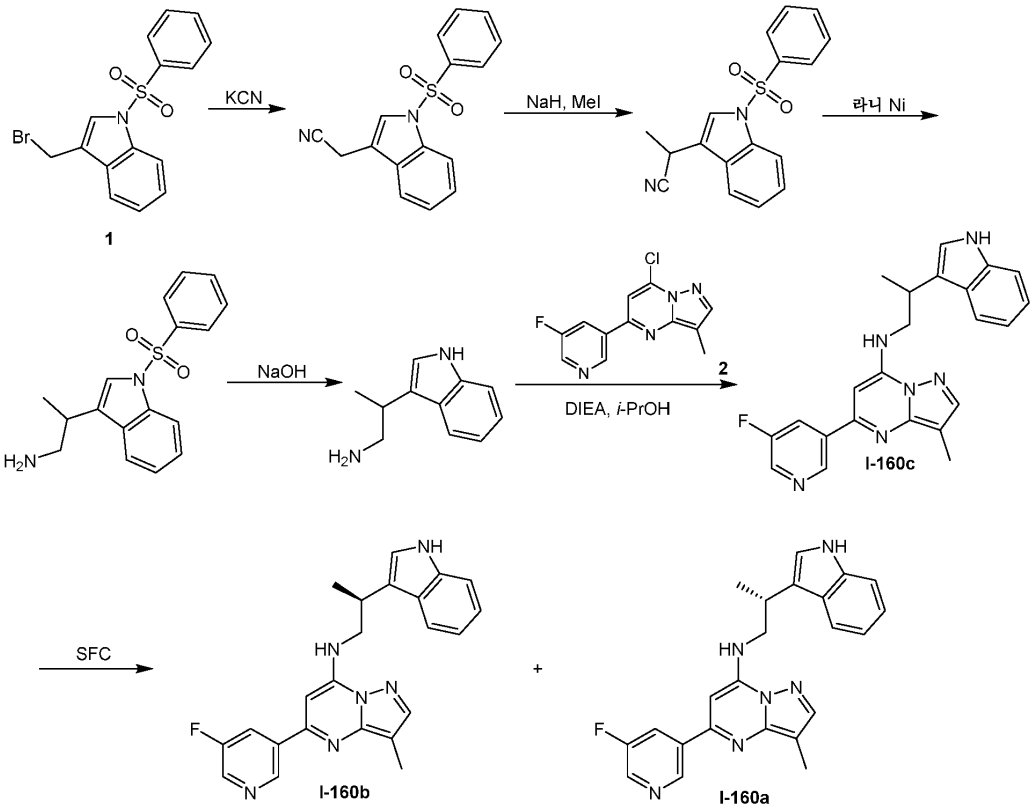
[2476] **실시예 136**

[2477] **I-160a, I-160b 및 I-160c의 합성**

[2478] 

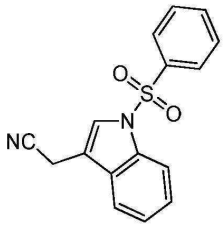
I-160a **I-160b** **I-160c**

[2479] **합성 반응식:**



[2480]

[2481] 단계 1: **2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]아세토니트릴**

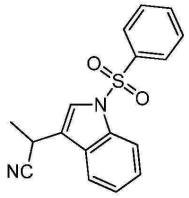


[2482]

[2483] THF(50mL) 중의 1-(벤젠설포닐)-3-(브로모메틸)인돌(7g, 19.99mmol, 1당량)의 용액을 DMSO(50mL) 및 THF(20mL) 중의 KCN(2.07g, 31.79mmol, 1.59당량)의 잘-교반된 현탁액에 0℃에서 N_2 대기 하에 적가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고 15.5시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30)는 하나의 수요한 신규 지점이 검측되고 출발 물질이 남아 있음을 지시하였다. KCN(1.76g, 27.03mmol, 1.35당량)을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 빙수(200mL)를 상기 혼합물에 가하였다. 혼합물을 EtOAc(200mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]아세토니트릴(2.0g, 5.47mmol, 27.6% 수율, 81.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2484] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm
8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 3.97 (d, J = 1.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 297.1 $[M+H]^+$.

[2485] 단계 2: **2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판니트릴**



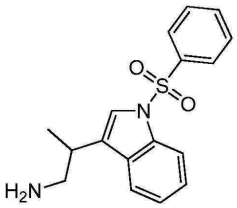
[2486]

[2487] THF(50mL) 중의 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]아세토니트릴(1g, 2.73mmol, 1당량)의 용액에 *n*-BuLi(2.5M, 1.09mL, 1당량)를 -78℃에서 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 N_2 대기 하에 1시간 동안 교반하였다. THF(5mL) 중의 MeI(387.96mg, 2.73mmol, 170.16μL, 1당량)의 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 N_2 대기 하에 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 빙수(30mL)를 상기 혼합물에 가하고, 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38)에 의해 정제하여 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판니트릴(420mg, 1.14mmol, 41.6% 수율, 84.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 311.1 $[M+H]^+$.

[2488]

[2489] 단계 3: **2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판-1-아민**



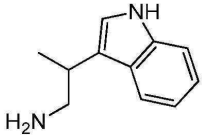
[2490]

[2491] MeOH(10mL) 중의 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판니트릴(420mg, 1.14mmol, 1당량)의 용액에 라니-Ni(453.70mg, 5.30mmol, 4.66당량) 및 $NH_3 \cdot H_2O$(910.00mg, 6.49mmol, 1mL, 5.71당량)을 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하고 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.16)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판-1-아민(330mg, 818.70μmol, 72.0% 수율, 78.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 315.1 $[M+H]^+$.

[2492]

[2493] 단계 4: **2-(1*H*-인돌-3-일)프로판-1-아민**



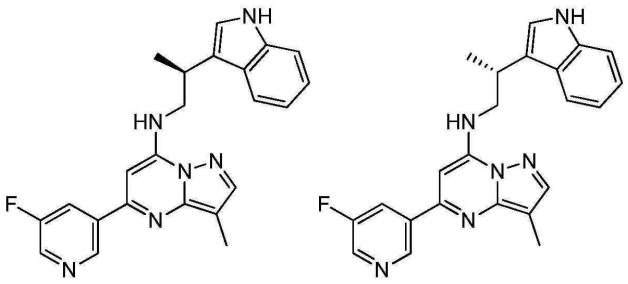
[2494]

[2495] MeOH(10mL) 중의 2-[1-(벤젠설포닐)인돌-3-일]프로판-1-아민(330mg, 818.70μmol, 1당량)의 용액에 NaOH(327.46mg, 8.19mmol, 10당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.20)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 혼합물을 농축시키고, 물(10mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 2-(1*H*-인돌-3-일)프로판-1-아민(130mg, 746.09μmol, 91.1% 수율, 미정제)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (br s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 3H).

[2496]

[2497] 단계 5: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*S*)-2-(1*H*-인돌-3-일)프로필]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 & 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*R*)-2-(1*H*-인돌-3-일)프로필]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-160a, I-160b)**



[2498]

[2499] *i*-PrOH(10mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)프로판-1-아민(130mg, 746.09μmol, 1당량) 및 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(200.59mg, 746.09μmol, 1당량)의 혼합물에 DIEA(289.28mg, 2.24mmol, 389.87μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 N_2 대기 하에 교반하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.34)에 의해 정제하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)프로필]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(300mg, 689.22μmol, 92.4% 수율, 92.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30mm,10μm); 이동상: [0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; B%: 40% 내지 40%, 분)에 의해 분리하였다. 상기 용액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 48% 내지 68%,8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(27.27mg, 57.61μmol, 8.4% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 3.079분, ee = 98.49%, OR: $[\alpha]_D^{23.9}$ = +48.385(MeOH, c = 0.110g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$;

[2500]

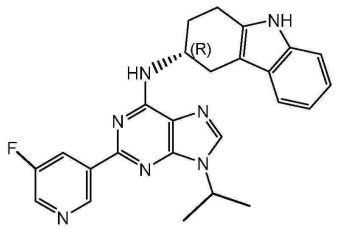
[2501] 그리고, 나머지 에난티오머(64.75mg, 136.78μmol, 19.85% 수율, 100% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 3.374분, ee = 98.93%, OR: $[\alpha]_D^{23.8}$ = -32.08(MeOH, c = 0.120g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$.

[2502]

[2503] 실시예 137

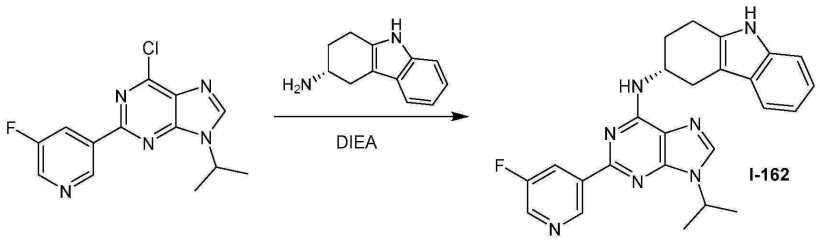
[2504] I-162의 합성



I-162

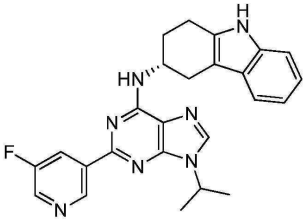
[2505]

[2506] 합성 반응식:



[2507]

[2508] 단계 1: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H* -카바졸-3-아민(I-162)



[2509]

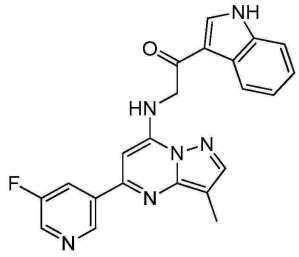
[2510] *i*-PrOH(6mL) 중의 6-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린(60mg, 187.17μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(38.35mg, 205.89μmol, 1.1당량) 및 DIEA(72.57mg, 561.51μmol, 97.81μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-9-이소프로필-퓨린-6-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(30.19mg, 58.51μmol, 31.3% 수율, 99.7% 순도, 2HCl, $[\alpha]^{22.3}_{D}$ = -22.78(MeOH, c = 0.149g/100mL)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.57 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.14 (J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.31 (J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.23-5.12 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.28 (J = 5.0 Hz, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.90 (J = 6.8, 15.3 Hz, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.27 (td, J = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 1.78-1.74 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 442.1 $[M+H]^+$.

[2511]

[2512] 실시예 138

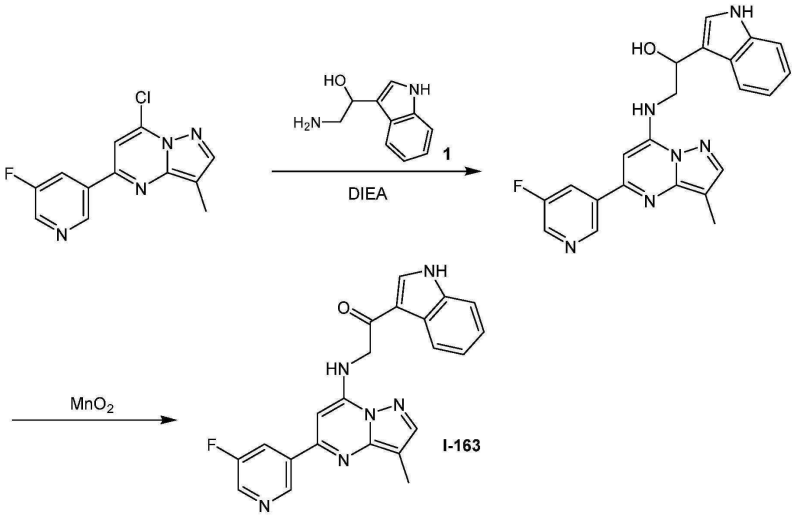
[2513] **I-163의 합성**



I-163

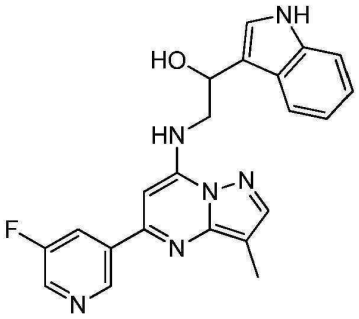
[2514]

[2515] **합성 반응식:**



[2516]

[2517] 단계 1: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올**



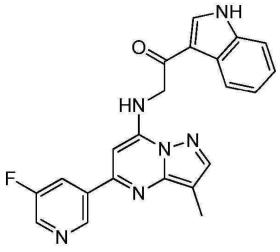
[2518]

[2519] *i*-PrOH(15mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(70mg, 260.36μmol, 1당량), 2-아미노-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(53.72mg, 260.36μmol, 1당량), DIEA(100.95mg, 781.09μmol, 136.05μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 DCM 내지 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.60) 상에서 정제하여 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(80mg, 152.08μmol, 58.4% 수율, 76.5% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ES-LCMS m/z 403.2 $[M+H]^+$.

[2520]

[2521] 단계 2: **2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에타논 (I-163)**



[2522]

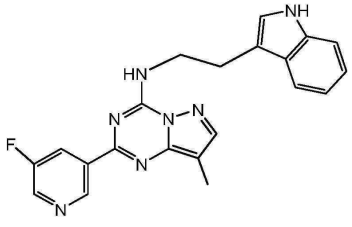
[2523] DCM(10mL) 중의 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에탄올(80mg, 152.08μmol, 1당량)의 용액에 MnO_2(396.64mg, 4.56mmol, 30당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell 150 mm_25 mm_5μm; 이동상: 물(0.05% HCl)-ACN; B%: 40% 내지 70%, 8분)에 의해 2회 정제한 다음, 동결건조하여 2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-1-(1*H*-인돌-3-일)에타논 (13.82mg, 27.88μmol, 18.3% 수율, 95.5% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS m/z 401.2 $[M+H]^+$.

[2524]

[2525] **실시예 139**

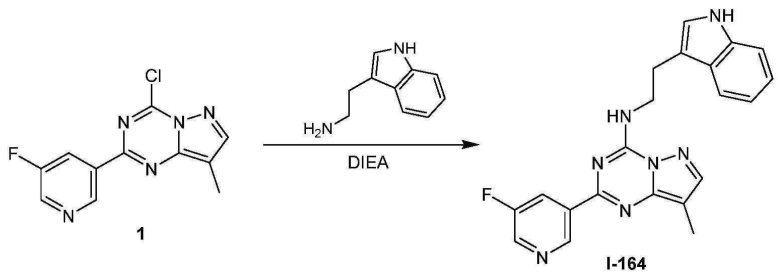
[2526] **I-164의 합성**



I-164

[2527]

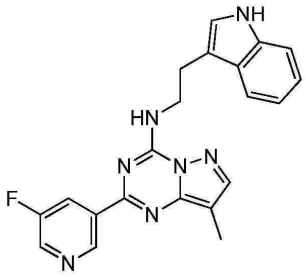
[2528] **합성 반응식:**



[2529]

[2530] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5] 트리아진-4-아민**

(I-164)



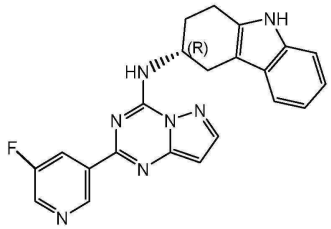
[2531]

[2532] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 182.24μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(32.12mg, 200.47μmol, 1.1당량)의 용액에 DIEA(188.43mg, 1.46mmol, 253.95μL, 8당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela DuraShell 150mm_25mm_5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 9분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(22.72mg, 48.65μmol, 26.7% 수율, 98.6% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2533] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, 6.1 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$.

[2534] **실시예 140**

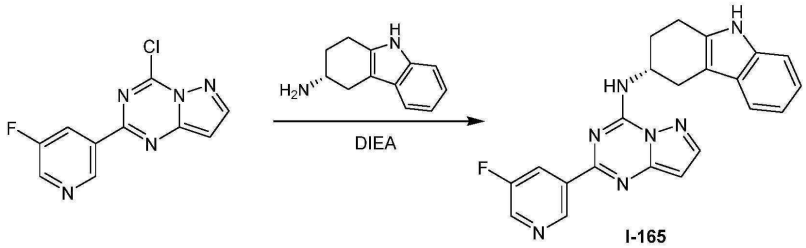
[2535] **I-165의 합성**



I-165

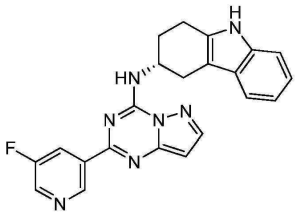
[2536]

[2537] **합성 반응식:**



[2538]

[2539] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-카바졸-3-아민(I-165)**



[2540]

[2541] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(44.89mg, 172.65μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(39.30mg, 189.92μmol, 1.1당량) 및 DIEA(66.94mg, 517.95μmol, 90.22μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(20.39mg, 42.52μmol, 24.6% 수율, 98.5% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

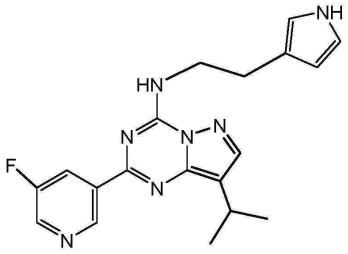
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 400.2 $[M+H]^+$;

[2542]

[2543] 광학 회전도 $[\alpha]_D^{21.4}$ = 0.396(MeOH, c = 0.102 g/100mL)).

[2544] **실시예 141**

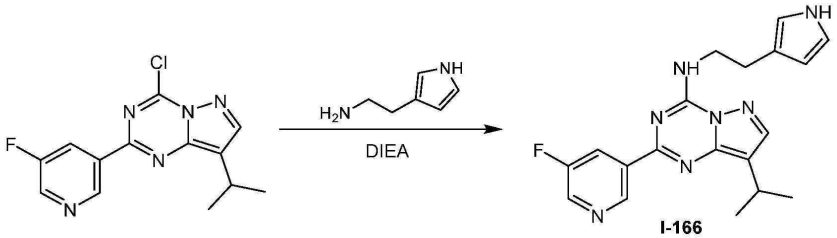
[2545] **I-166의 합성**



I-166

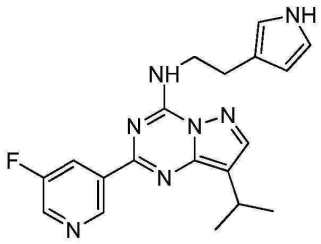
[2546]

[2547] **합성 반응식:**



[2548]

[2549] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(i-166)**



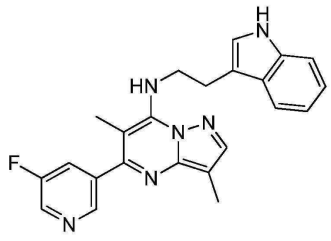
[2550]

[2551] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 168.66μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(21.80mg, 168.66μmol, 29.38μL, 1당량) 및 2-(1*H*-피롤-3-일)에탄아민(27.87mg, 252.99μmol, 1.5당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[2-(1*H*-피롤-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(15.28mg, 32.18μmol, 19.1% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2552] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.84 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 366.2 $[M+H]^+$.

[2553] **실시예 142**

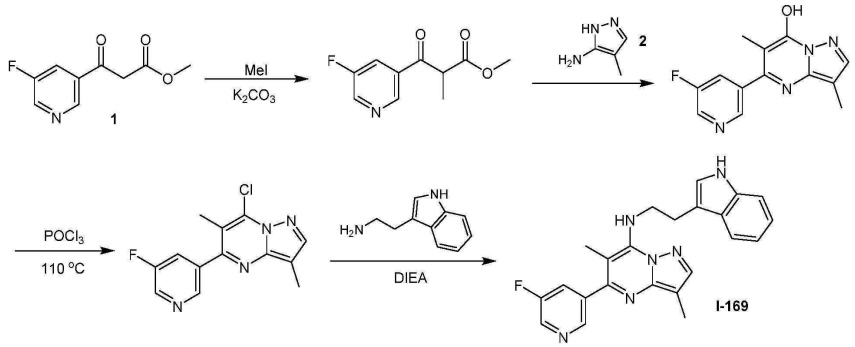
[2554] **I-169의 합성**



I-169

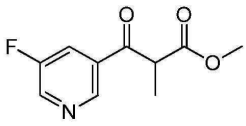
[2555]

[2556] **합성 반응식:**



[2557]

[2558] 단계 1: **메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-2-메틸-3-옥소-프로파노에이트**



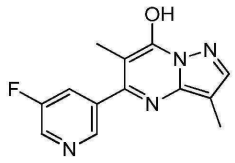
[2559]

[2560] DMF(20mL) 중의 메틸 (*Z*)-3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-하이드록시-프로프-2-에노에이트(600.00mg, 2.83μmol, 1

당량) 및 MeI(401.71mg, 2.83μmol, 176.19μL, 1당량)의 용액에 K_2CO_3 (391.14mg, 2.83μmol, 1당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.37)에 의해 정제하여 생성물 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-2-메틸-3-옥소-프로파노에이트(605mg, 2.69μmol, 95.0% 수율, 93.9% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

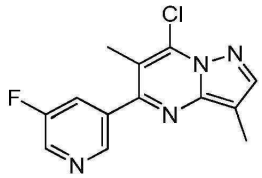
[2561] ^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 9.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78-8.61 (m, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.57-1.52 (m, 3H); ES-LCMS m/z 212.1 $[M+H]^+$.

[2562] 단계 2: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

[2563] 

[2564] 메틸 3-(5-플루오로-3-피리딜)-2-메틸-3-옥소-프로파노에이트(300mg, 1.33μmol, 1당량), 4-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(647.37mg, 6.67μmol, 5당량)을 AcOH(5mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 150℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(300mg, 1.16μmol, 87.14% 수율)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

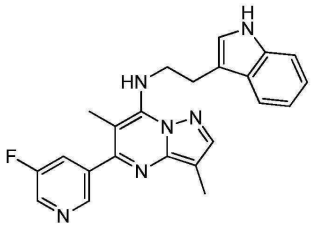
[2565] 단계 3: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

[2566] 

[2567] $POCl_3$(8.25g, 53.80μmol, 5.00mL, 51.46당량) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(270mg, 1.05μmol, 1당량)의 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(50g) 내로 붓고, DCM(50mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.51)에 의해 정제하여 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(200mg, 337.55μmol, 32.3% 수율, 46.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2568] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ES-LCMS m/z 277.1 $[M+H]^+$.

[2569] 단계 4: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-169)**

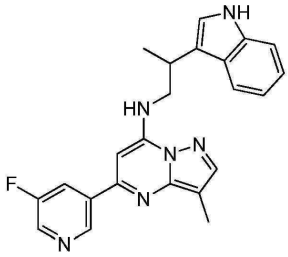
[2570] 

[2571] *i*-PrOH(4mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 168.78μmol, 1당량) 및 2-(1H-인돌-3-일)에탄아민(40.56mg, 253.17μmol, 1.5당량)의 용액에 DIEA(87.25mg, 675.11μmol, 117.59νL, 4당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3,6-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(33.61mg, 83.93μmol, 49.7% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2572] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.2 $[M+H]^+$.

[2573] **실시예 143**

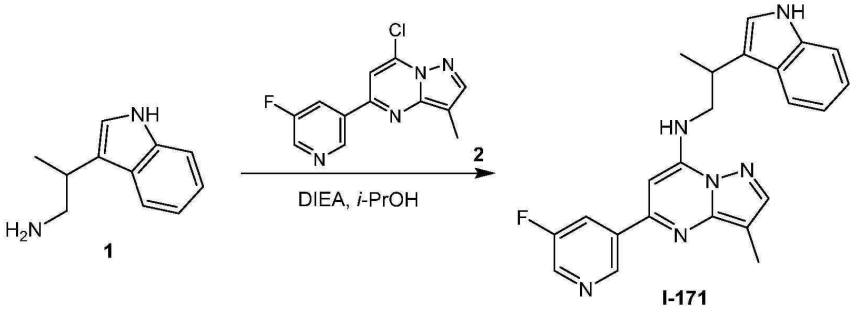
[2574] **I-171의 합성**



[2575]

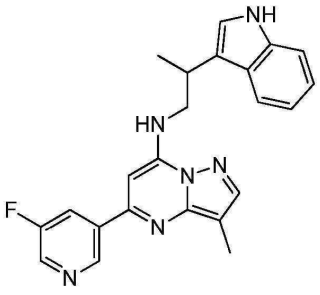
[2576] I-171

[2577] **합성 반응식:**



[2578]

[2579] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)프로필]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-171)**



[2580]

[2581] *i*-PrOH(6mL) 중의 2-(1*H*-인돌-3-일)프로판-1-아민(30mg, 172.17μmol, 1당량) 및 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(46.29mg, 172.17μmol, 1당량)의 혼합물에 DIEA(66.76mg, 516.52μmol, 89.97μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압

하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 48% 내지 68%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)프로필]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(18.71mg, 39.52μmol, 23.0% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 주황색 고체로서 수득하였다.

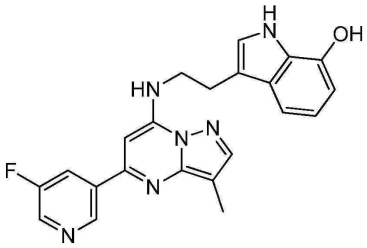
^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$.

[2582]

[2583] **실시예 144**

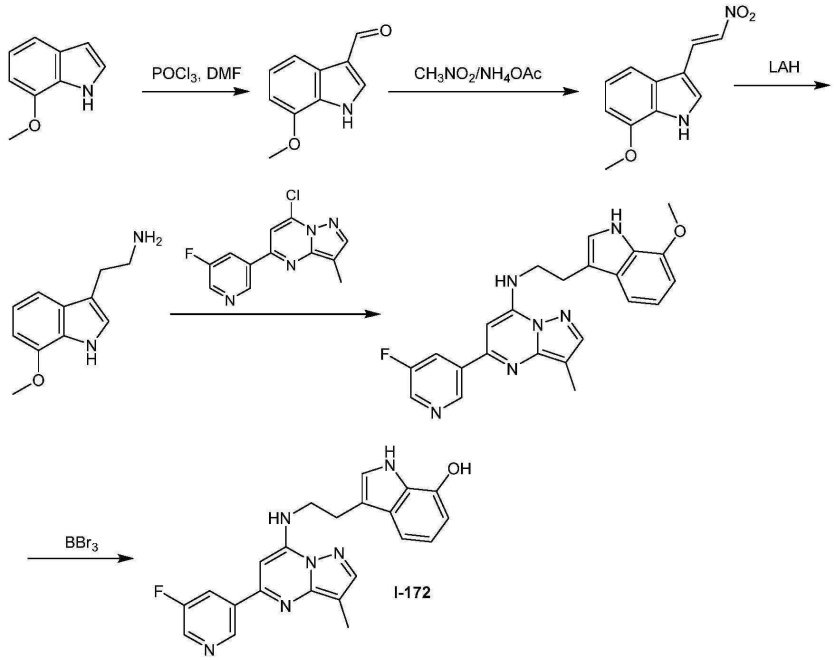
[2584] **I-172의 합성**



I-172

[2585]

[2586] **합성 반응식:**



[2587]

[2588] 단계 1: **7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드**

[2589]

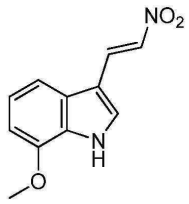
[2590] DMF(12mL) 중의 $POCl_3$(1.13g, 7.37mmol, 684.85μL, 1.08당량)의 용액에 7-메톡시-1*H*-인돌(1g, 6.79mmol,

884.96 μL, 1당량)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0~20℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 2*N* NaOH를 사용하여 혼합물의 pH를 10~12로 조정하였다. 혼합물을 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/2, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드(900mg, 5.03mmol, 74.1% 수율, 98.0% 순도)를 분홍색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 176.1 $[M+H]^+$.

[2591]

[2592] 단계 2: **7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌**



[2593]

[2594] THF(10mL) 중의 7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드(900mg, 5.03mmol, 1당량) 및 NH_4OAc(504.52mg, 6.55mmol, 1.3당량)의 혼합물에 CH_3NO_2(11.30g, 185.12mmol, 10mL, 36.77당량)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 80℃에서 19시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f= 0.60)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 수율 7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(660mg, 2.87mmol, 57.1% 수율, 95.0% 순도)을 주황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[2595]

[2596] 단계 3: **2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**

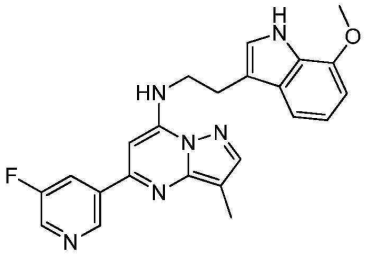
[2597]

[2598] THF(10mL) 중의 7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(300mg, 1.31mmol, 1당량)의 용액에 $LiAlH_4$(247.86mg, 6.53mmol, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.10)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 2 mL의 H_2O와 1 mL의 2*N* NaOH를 혼합물에 가하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(240mg, 1.20mmol, 91.8% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

[2599]

[2600] 단계 4: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**



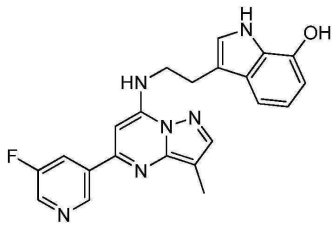
[2601]

[2602] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(230mg, 855.48 μmol, 1당량), 2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(217.00mg, 1.03mmol, 1.2당량) 및 DIEA(331.70mg, 2.57mmol, 447.03 μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell 150mm_25mm_5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(240mg, 490.42 μmol, 57.3% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (td, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

[2603]

[2604] 단계 5: **3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-7-올(I-172)**



[2605]

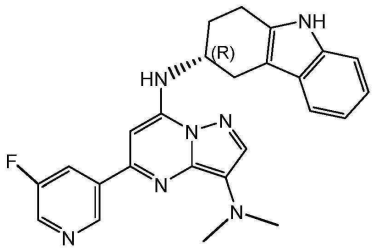
[2606] DCM(10mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(200mg, 480.25 μmol, 1당량)의 용액에 BBr_3 (240.63mg, 960.50 μmol, 92.55 μL, 2당량)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0~20℃에서 0.5시간 동안 N_2 대기 하에서 교반하였다. 1mL MeOH를 혼합물에 가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수취하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-7-올(22.74mg, 45.54 μmol, 9.5% 수율, 95.2% 순도, 2HCl)을 주황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (td, J = 3.8, 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 403.1 $[M+H]^+$.

[2607]

[2608] **실시예 145**

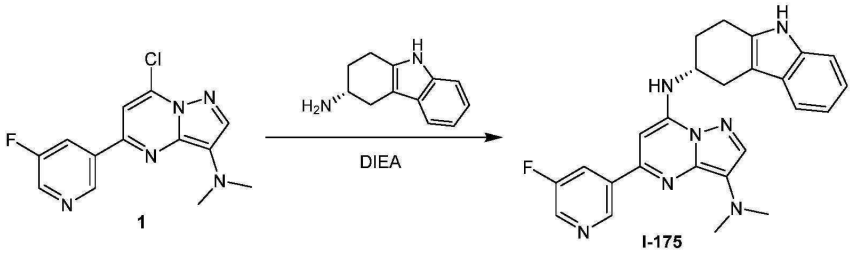
[2609] I-175의 합성



I-175

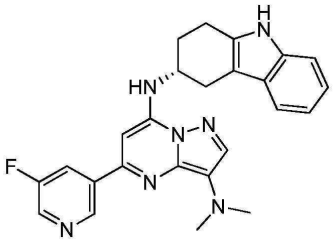
[2610]

[2611] 합성 반응식:



[2612]

[2613] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*3,*N*3-디메틸-*N*7-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(I-175)



[2614]

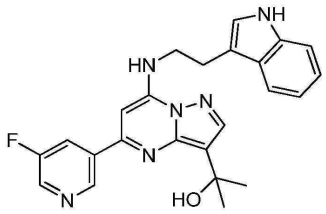
[2615] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(50mg, 171.40 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(66.46mg, 514.21 μmol, 89.56 μL, 3당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(35.12mg, 188.54 μmol, 1.1당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell 150mm_25mm_5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*3,*N*3-디메틸-*N*7-[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(22.71mg, 43.35 μmol, 25.3% 수율, 98.2% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

[2616] 10.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66-8.55 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.37 (s, 6H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.28-2.09 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 442.3 $[M+H]^+$.

[2617] 실시예 146

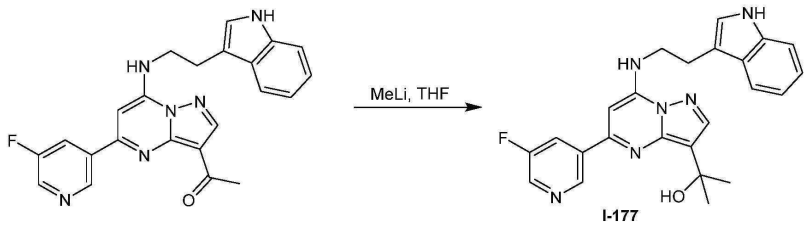
[2618] I-177의 합성



I-177

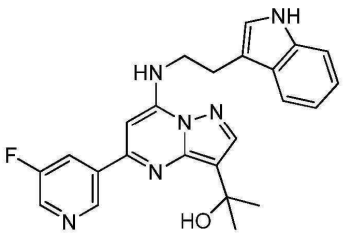
[2619]

[2620] 합성 반응식:



[2621]

[2622] 단계 1: 2-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]프로판-2-올(I-177)



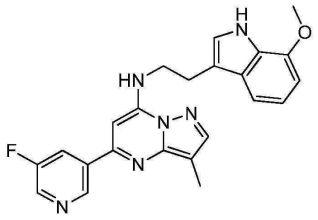
[2623]

[2624] MeLi(1.3M, 5mL, 57.13당량)에 THF(2mL) 중의 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(50mg, 113.77 μmol, 1당량)의 용액을 -20℃에서 N_2 대기 하에 적가하였다. 혼합물을 -20℃에서 0.5시간 동안 N_2 대기 하에서 교반하였다. 반응물을 물(10mL)로 켄칭시키고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*30 5u; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40% 내지 60%, 9분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]프로판-2-올(13.48mg, 31.31 μmol, 27.5% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2625] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (td, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 431.1 $[M+H]^+$.

[2626] 실시예 147

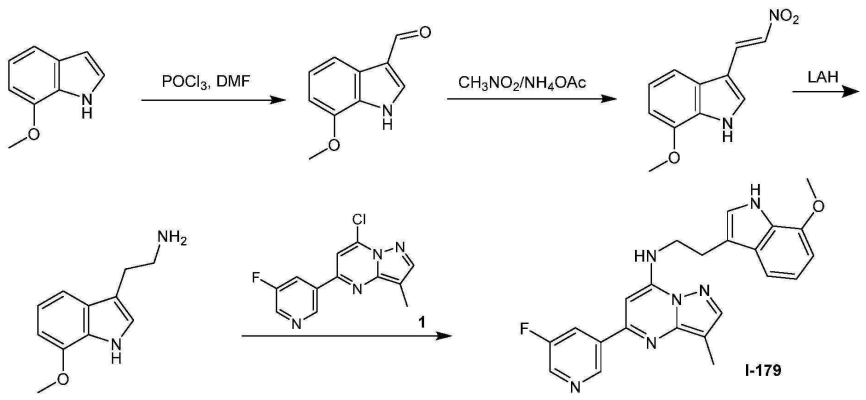
[2627] I-179의 합성



I-179

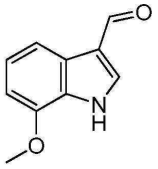
[2628]

[2629] 합성 반응식:



[2630]

[2631] 단계 1: 7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드

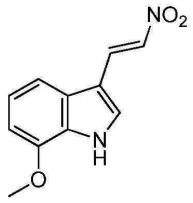


[2632]

[2633] DMF(12mL) 중의 $POCl_3$(1.13g, 7.37mmol, 684.85μL, 1.08당량)의 용액에 7-메톡시-1*H*-인돌(1g, 6.79mmol, 884.96μL, 1당량)을 0℃에서 가하였다. 혼합물을 0~20℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 2 *N* NaOH를 사용하여 혼합물의 pH를 10~12로 조정하였다. 혼합물을 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하였고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/2, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드(900mg, 5.03mmol, 74.1% 수율, 98.0% 순도)를 분홍색 고체로서 수득하였다.

[2634] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.07 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 176.1 $[M+H]^+$.

[2635] 단계 2: 7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌

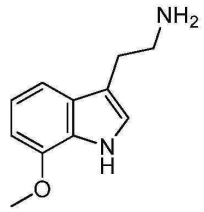


[2636]

[2637] THF(10mL) 중의 7-메톡시-1*H*-인돌-3-카브알데히드(900mg, 5.03mmol, 1당량) 및 NH_4OAc(504.52mg, 6.55mmol, 1.3당량)의 혼합물에 CH_3NO_2(11.30g, 185.12mmol, 10mL, 36.77당량)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고 80℃에서 19시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(660mg, 2.87mmol, 57.1% 수율, 95.0% 순도)을 주황색 고체로서 수득하였다.

[2638] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

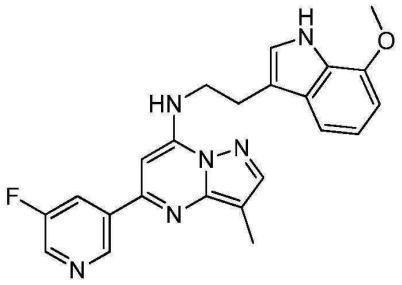
[2639] 단계 3: **2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민**

[2640] 

[2641] THF(10mL) 중의 7-메톡시-3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-인돌(300mg, 1.31mmol, 1당량)의 용액에 $LiAlH_4$(247.86mg, 6.53mmol, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.10)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. 혼합물에 H_2O(2mL)를 가한 다음, 2*N* NaOH(1mL)를 가하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(240mg, 1.20mmol, 91.8% 수율, 95.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2642] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (br s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

[2643] 단계 4: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (I-179)**

[2644] 

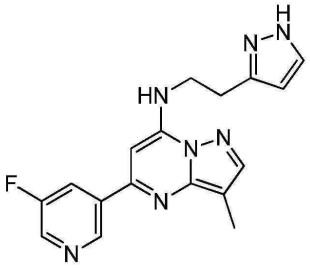
[2645] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(230mg, 855.48 μmol, 1당량), 2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(217.00mg, 1.03mmol, 1.2당량) 및 DIEA(331.70mg, 2.57mmol, 447.03 μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela DuraShell 150mm_25mm_5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(7-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(240mg, 490.42 μmol, 57.3% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 (td, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$.

[2646]

[2647] **실시예 148**

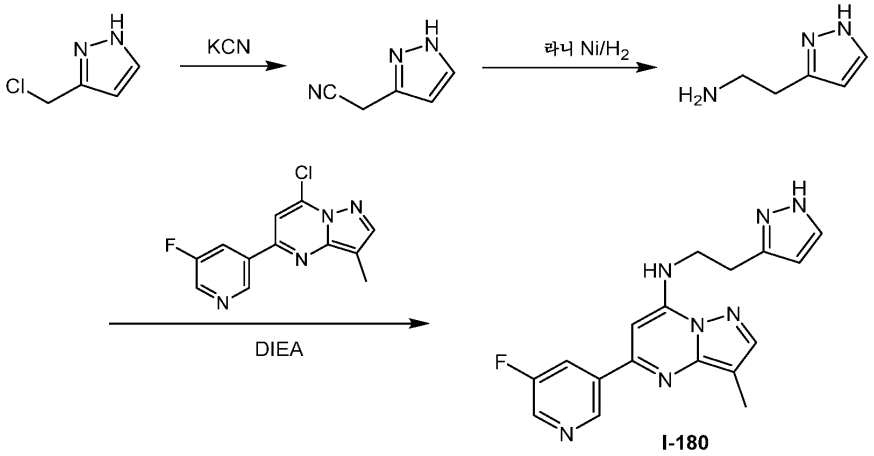
[2648] **I-180의 합성**



[2649]

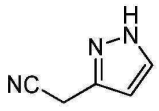
[2650] I-180

[2651] **합성 반응식:**



[2652]

[2653] 단계 1: **2-(1*H*-피라졸-3-일)아세토니트릴**



[2654]

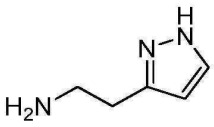
[2655] CH_{3CN}(5mL) 중의 3-(클로로메틸)-1*H*-피라졸(350mg, 2.29mmol, 1당량, HCl)의 용액에 KCN(300mg, 4.61mmol, 197.37μL, 2.01당량) 및 H_2O(1mL)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되고 하나의 새로운 지점이 형성되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피라졸-3-일)아세토니트릴(150mg, 1.33mmol, 58.2% 수율, 95.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.95 (s, 2H);

[2656]

[2657] ES-LCMS: 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[2658] 단계 2: **2-(1*H*-피라졸-3-일)에탄아민**

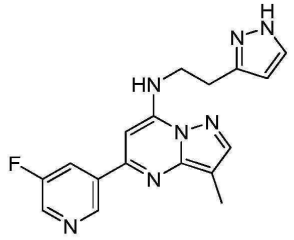
[2659] 

[2660] MeOH(10mL) 중의 2-(1*H*-피라졸-3-일)아세토니트릴(150mg, 1.33mmol, 1당량)의 용액에 라니-NI(600mg, 7.00mmol, 5.26당량)을 Ar 대기 하에 가하였다. 상기 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(15psi) 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-(1*H*-피라졸-3-일)에탄아민(100mg, 899.73μmol, 67.6% 수율, 미정제)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2661] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.64 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.82 (d, J = 17.6 Hz, 2H);

[2662] ES-LCMS: 정확한 질량이 발견되지 않았다.

[2663] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피라졸-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-180)**

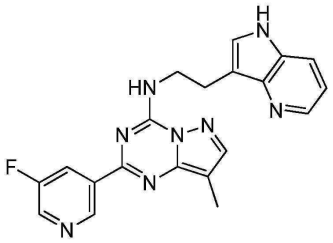
[2664] 

[2665] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(75mg, 279.53μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(180.64mg, 1.40mmol, 243.45μL, 5당량) 및 2-(1*H*-피라졸-3-일)에탄아민(62.14mg, 559.07μmol, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피라졸-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(21.84mg, 48.89μmol, 17.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2666] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (td, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 338.1 $[M+H]^+$.

[2667] **실시예 149**

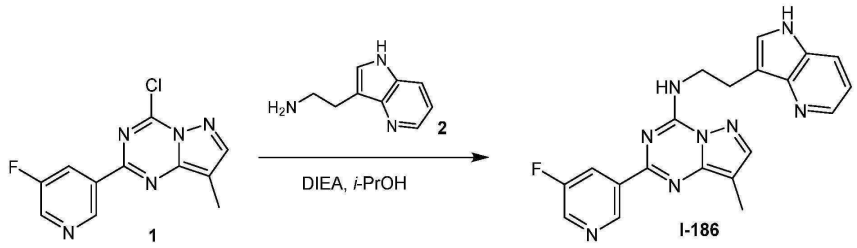
[2668] I-186의 합성



I-186

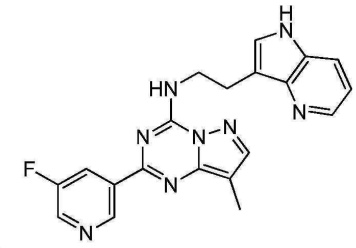
[2669]

[2670] 합성 반응식:



[2671]

[2672] 단계 1: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-아민(I-186)



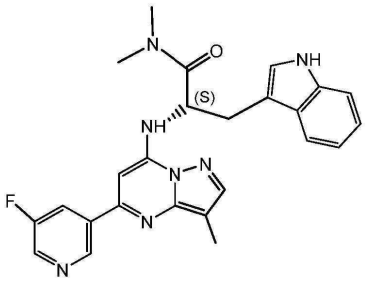
[2673]

[2674] *i*-PrOH(5mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진(50mg, 189.64 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(73.53mg, 568.92 μmol, 99.09 μL, 3당량) 및 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(40mg, 248.13 μmol, 1.31당량)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 10% 내지 40%, 9분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-아민(30.06mg, 60.39 μmol, 31.8% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2675] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 5.9, 8.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 389.1 $[M+H]^+$.

[2676] 실시예 150

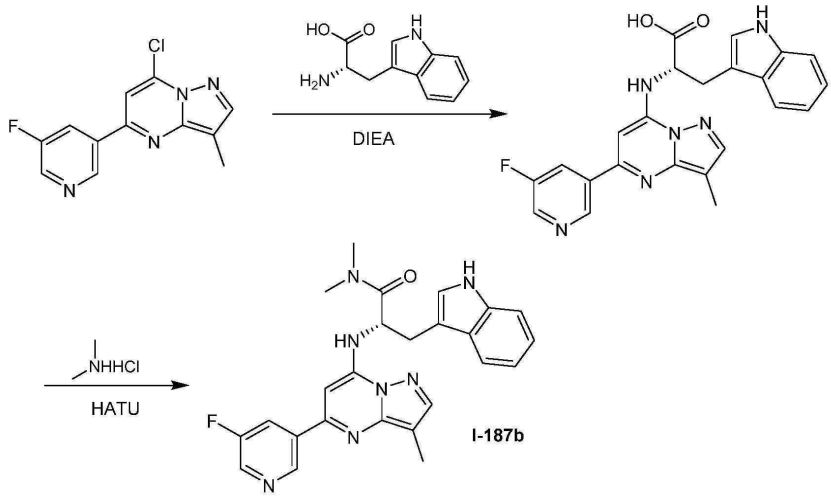
[2677] I-187b의 합성



I-187b

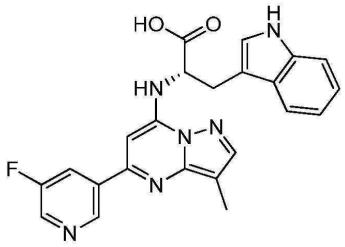
[2678]

[2679] 합성 반응식:



[2680]

[2681] 단계 1: (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판산

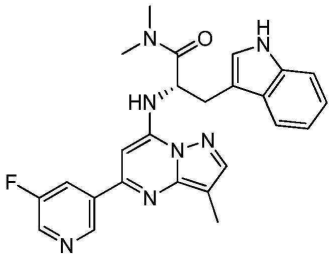


[2682]

[2683] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 380.71μmol, 1당량), (2*S*)-2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판산(77.75mg, 380.71μmol, 1당량), DIEA(147.61mg, 1.14mmol, 198.93μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판산(160mg, 371.72μmol, 97.6% 수율, 100.0% 순도)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2684] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 431.2[M+H]$^+$.

[2685] 단계 2: (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*,*N*-디메틸-프로판아미드(I-187b)



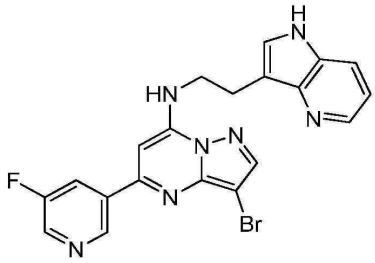
[2686]

[2687] DMF(20mL) 중의 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-3-(1*H*-인돌-3-일)프로판산(80mg, 183.26μmol, 1당량) 및 *N*-메틸메탄아민;하이드로클로라이드(29.89mg, 366.52μmol, 2.0당량)의 용액에 HATU(139.36mg, 366.52μmol, 2.0당량) 및 Et_3N(92.72mg, 916.30μmol, 127.54μL, 5.0당량)을 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]-3-(1*H*-인돌-3-일)-*N*,*N*-디메틸-프로판아미드(17.77mg, 32.74μmol, 17.9% 수율, 97.7% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2688] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 3.0, 14.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 458.3 $[M+H]^+$.

[2689] **실시예 151**

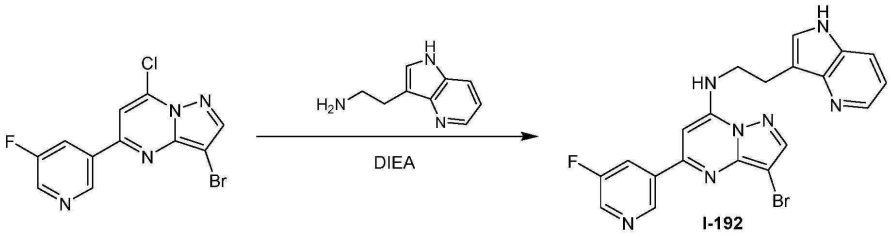
[2690] **I-192의 합성**



I-192

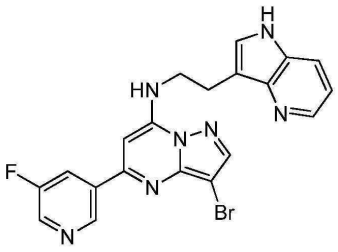
[2691]

[2692] **합성 반응식:**



[2693]

[2694] 단계 1: **3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-192)**



[2695]

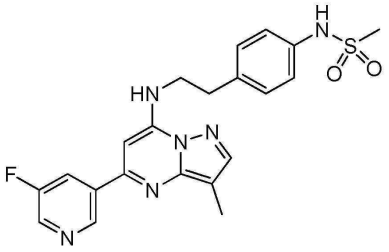
[2696] *i*-PrOH(5mL) 중의 3-브로모-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 305.31μmol, 1당량)의 용액에 2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에탄아민(50mg, 310.17μmol, 1.02당량) 및 DIEA(118.38mg, 915.92μmol, 159.54μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(37.41mg, 65.74μmol, 21.5% 수율, 98.7% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.9, 8.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z*

[2697] 452.0, 454.0 $[M+H]^+$.

[2698] **실시예 152**

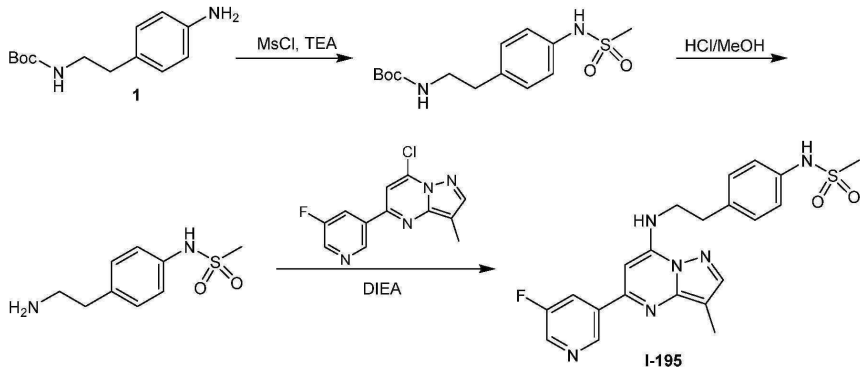
[2699] **I-195의 합성**



I-195

[2700]

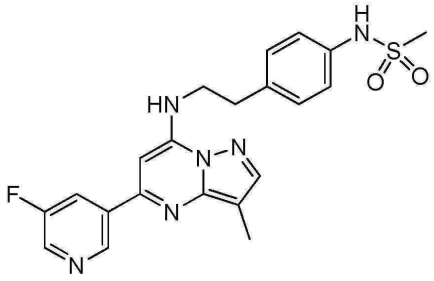
[2701] **합성 반응식:**



[2702]

[2703] **실시예 152**

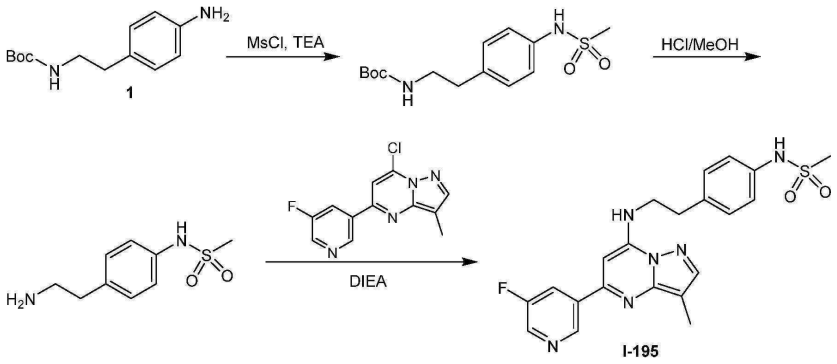
[2704] **I-195의 합성**



I-195

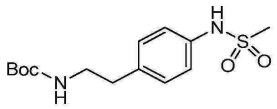
[2705]

[2706] **합성 반응식:**



[2707]

[2708] 단계 1: **3급-*부틸* *N*-[2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]에틸]카바메이트**



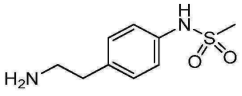
[2709]

[2710] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-(4-아미노페닐)에틸]카바메이트(150mg, 634.76μmol, 1당량)의 용액에 MsCl(327.20mg, 2.86mmol, 221.08μL, 4.5당량) 및 TEA(321.16mg, 3.17mmol, 441.76μL, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척시키고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.37)에 의해 정제하여 *3급*-부틸 *N*-[2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]에틸]카바메이트(190mg, 186.13μmol, 29.3% 수율, 30.8% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.25-7.11 (m, 4H), 6.45 (br s, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 3.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 337.1 $[M+Na]^+$.

[2711]

[2712] 단계 2: ***N*-[4-(2-아미노에틸)페닐]메탄설폰아미드**

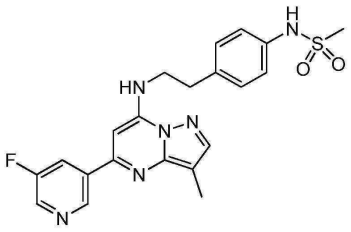


[2713]

[2714] DCM(3mL) 중의 3급-부틸 *N*-[2-[4-(메탄설폰아미도)페닐]에틸]카바메이트(190mg, 186.13μmol, 1당량)의 용액에 TFA(212.23mg, 1.86mmol, 137.81μL, 10당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.06)는 출발 물질이 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 *N*-[4-(2-아미노에틸)페닐]메탄설폰아미드(61mg, 미정제, TFA)를 황색 오일로서 수득하였고, 이를 추가의

정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2715] 단계 3: *N*-[4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페닐]메탄설폰아미드(I-195)



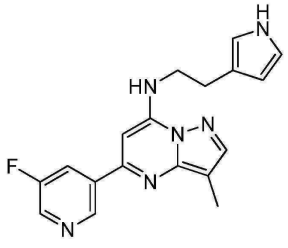
[2716]

[2717] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(48.80mg, 185.80 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(120.07mg, 929.01 μmol, 161.81 μL, 5당량) 및 *N*-[4-(2-아미노에틸)페닐]메탄설폰아미드(61mg, 185.80 μmol, 1당량, TFA)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페닐]메탄설폰아미드(50.35mg, 95.81 μmol, 51.5% 수율, 97.7% 순도, 2HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

[2718] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 441.0 $[M+H]^+$.

[2719] **실시예 153**

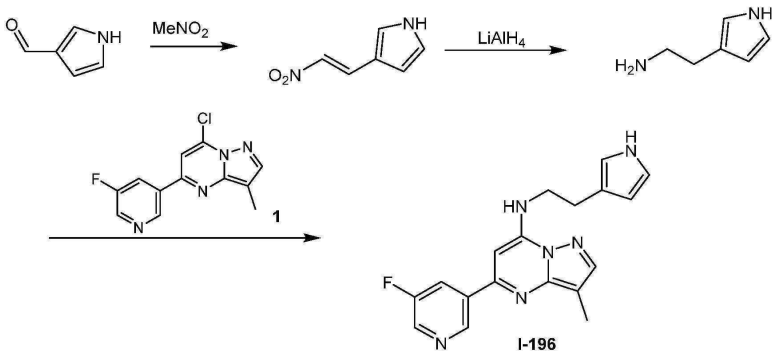
[2720] **I-196의 합성**



I-196

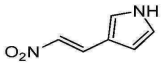
[2721]

[2722] **합성 반응식:**



[2723]

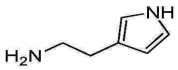
[2724] 단계 1: **3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-피롤**

[2725] 

[2726] CH_3NO_2(10mL) 및 THF(10mL) 중의 1*H*-피롤-3-카브알데히드(1g, 10.52mmol, 1당량)의 용액에 NH_4OAc(891.60mg, 11.57mmol, 1.1당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)는 출발 물질이 잔류하지 않으며 비교적 극성이 낮은 하나의 주요한 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 생성물 3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-피롤 (1.2g, 7.82mmol, 74.4% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2727] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 1.6, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H).

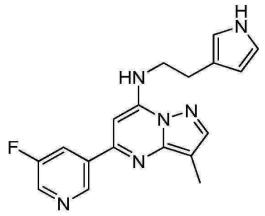
[2728] 단계 2: **2-(1*H*-피롤-3-일)에탄아민**

[2729] 

[2730] THF(20mL) 중의 3-[(*E*)-2-니트로비닐]-1*H*-피롤(300mg, 1.95mmol, 1당량)의 용액에 $LiAlH_4$(370.96mg, 9.77mmol, 5.0당량)를 빙욕 하에 가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.56)는 출발 물질이 잔류하지 않으며 비교적 극성이 낮은 하나의 주요한 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 빙욕 하에 H_2O(1.5mL), 1*N* NaOH(1.5mL) 및 H_2O(1.5mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 2-(1*H*-피롤-3-일)에탄아민(180mg, 1.63mmol, 83.6% 수율, 미정제 순도)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2731] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (br s, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.14-6.08 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.63 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

[2732] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-196)**

[2733] 

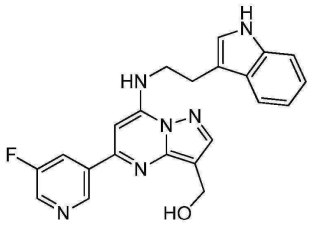
[2734] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35μmol, 1당량) 및 2-(1*H*-피롤-3-일)에탄아민(41.94mg, 380.71μmol, 2.0당량)의 용액에 DIEA(73.81mg, 571.06μmol, 99.47μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 9분)에 의해 정제하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(15.72mg, 46.73μmol, 24.6% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 3.69 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ES-LCMS m/z 337.2 $[M+H]^+$.

[2735]

[2736] **실시예 154**

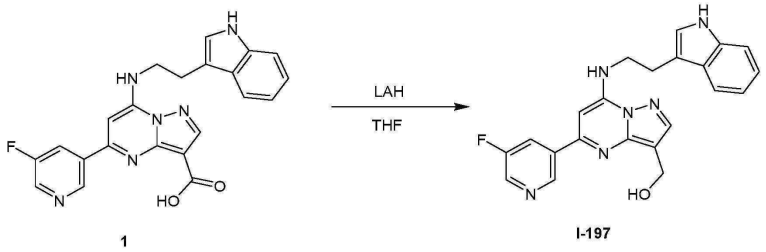
[2737] **I-197의 합성**



I-197

[2738]

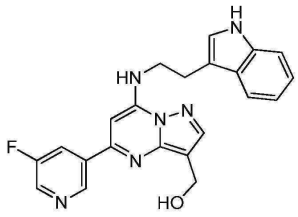
[2739] **합성 반응식:**



1 I-197

[2740]

[2741] 단계 1: **[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(I-197)**



[2742]

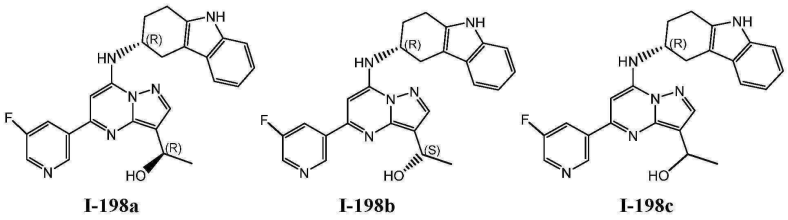
[2743] THF(8mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-카복실산(50mg, 110.71 μmol, 1당량)의 용액에 LAH(50mg, 1.32mmol, 11.90당량)를 0℃에서 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 THF(40mL)로 희석하고 물(0.5mL), 10% NaOH(0.5mL) 및 물(1.5mL)을 순서대로 첨가하여 0℃에서 켄칭하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축 시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xbridge 150*30mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]메탄올(6mg, 14.91 μmol, 13.5% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 403.2 $[M+H]^+$.

[2744]

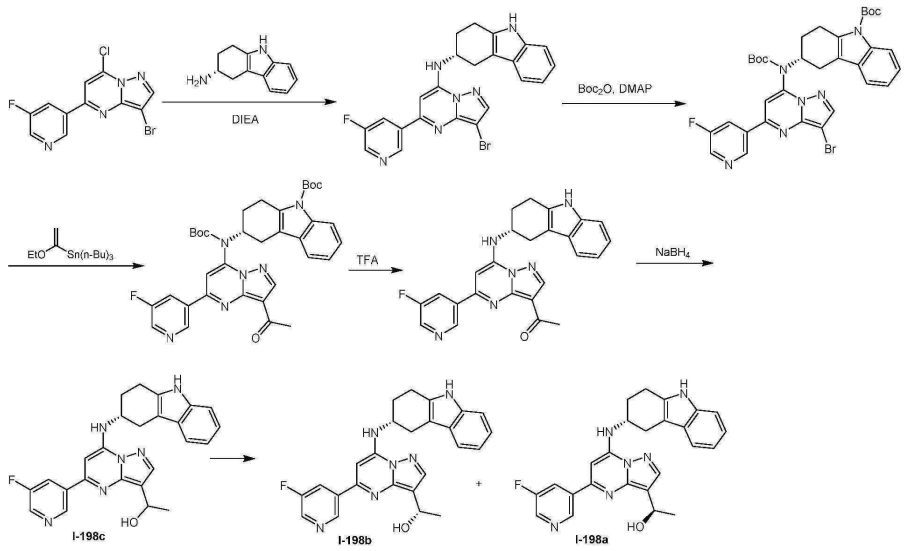
[2745] 실시예 155

[2746] I-198a, I-198b 및 I-198c의 합성



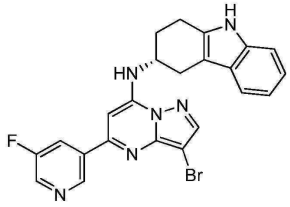
[2747]

[2748] 합성 반응식:



[2749]

[2750] 단계 1: (3*R*)-*N*-[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



[2751]

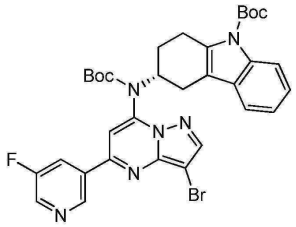
[2752] *i*-PrOH(10mL) 중의 3-브로모-7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(440mg, 1.34mmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(274.54mg, 1.47mmol, 1.1당량) 및 DIEA(519.56mg, 4.02mmol, 700.21μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(520mg, 1.06mmol, 79.2% 수율, 97.4% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.46 (td, J = 2.2, 10.4 Hz, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02-6.86 (m, 2H), 4.49 (td, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H);

[2753] ES-LCMS *m/z* 477.1, 479.1 $[M+H]^+$.

[2754] 단계 2: 3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐

-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



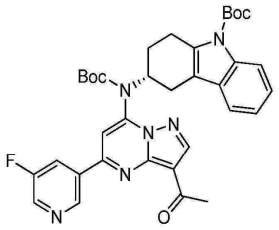
[2755]

[2756] 1,4-디옥산(10mL) 중의 (3*R*)-*N*-[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(500mg, 1.02mmol, 1당량), Boc_2O(556.67mg, 2.55mmol, 585.97μL, 2.5당량) 및 DMAP(373.93mg, 3.06mmol, 3당량)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(600mg, 664.15μmol, 65.1% 수율, 75.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.66 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 677.2, 679.2 $[M+H]^+$.

[2757]

[2758] 단계 3: **3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로**카바졸**-9-카복실레이트**



[2759]

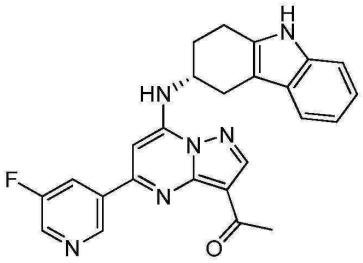
[2760] 톨루엔(8mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(550mg, 608.80μmol, 1당량), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난(1.02g, 2.82mmol, 953.27μL, 4.64당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(89.09mg, 121.76μmol, 0.2당량)를 마이크로파 튜브 내에 넣은 다음, N_2로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 5시간 동안 마이크로파(1bar) 하에 가열하였다. 혼합물에 KF(10mL, 1 g/10mL)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(340mg, 524.83μmol, 91.0% 수율, 98.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 641.4 $[M+H]^+$.

[2761]

[2762] 단계 4: **1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노] 피라졸로[1,5-**

a]피리미딘-3-일]에타논



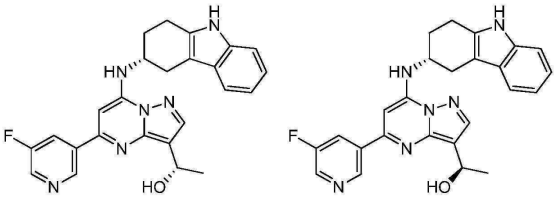
[2763]

[2764] DCM(8mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(340mg, 524.83μmol, 1당량)의 용액에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2mL, 51.47당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 물(10mL)에 용해시키고 pH = 8이 될 때까지 포화 수성 $NaHCO_3$으로 염기성화시키며 DCM(30mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(250mg, 515.36μmol, 98.2% 수율, 90.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (td, J = 2.4, 9.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.38 (dd, J = 4.9, 15.0 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 441.3 $[M+H]^+$.

[2765]

[2766] 단계 5: **(1*R*)-1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에탄올(I-198a) 및 (1*S*)-1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에탄올(I-198b)**



[2767]

[2768] MeOH(2.5mL) 및 EtOH(2.5mL) 중의 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(100mg, 206.14μmol, 1당량)의 용액에 $NaBH_4$(31.19mg, 824.57μmol, 4당량)를 20℃에서 분획으로 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. H_2O(10mL)를 가하여 반응을 켄칭시키고 DCM(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 55% 내지 70%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(12.50mg, 28.25μmol, 13.7% 수율, 100.0% 순도) (SFC: Rt = 6.742, ee = 100%)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.50 (td, J = 2.2, 10.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 5.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$

[2769]

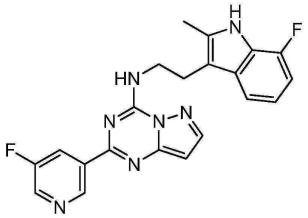
[2770] 나머지 에난티오머(18.17mg, 40.22μmol, 19.5% 수율, 97.9% 순도) (SFC: Rt = 5.398, ee = 82.9%)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 443.2 $[M+H]^+$.

[2771]

[2772] **실시예 156**

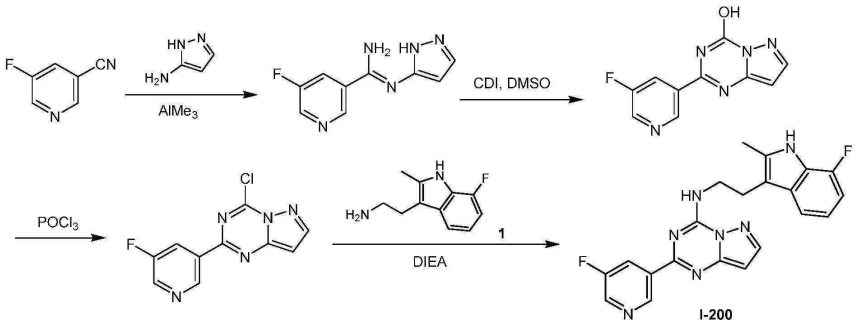
[2773] **I-200의 합성**



I-200

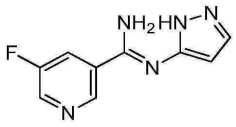
[2774]

[2775] **합성 반응식:**



[2776]

[2777] 단계 1: **5-플루오로-*N*'-(1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘**



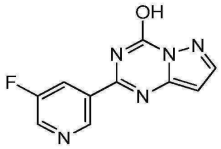
[2778]

[2779] 크실렌(15mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카보니트릴(1g, 7.78mmol, 1당량) 및 1*H*-피라졸-5-아민(775.80mg, 9.34mmol, 1.2당량)의 혼합물을 70℃에서 30분 동안 교반한 다음, $AlMe_3$(2M, 7.78mL, 2당량)(톨루엔 중의 2M, 19.45mL, 1당량)을 70℃에서 한꺼번에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH=100/1 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH= 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 5-플루오로-*N*'-(1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(700mg, 2.73mmol, 35.1% 수율, 80.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 206.3 $[M+H]^+$.

[2780]

[2781] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올**



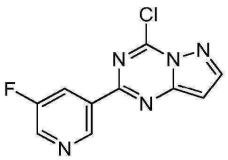
[2782]

[2783] DMSO(10mL) 중의 5-플루오로-*N'*-(1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(600mg, 2.34mmol, 1당량), CDI(758.62mg, 4.68mmol, 2당량) 및 DMAP(142.89mg, 1.17mmol, 0.5당량)의 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 43%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 627.42 μmol, 26.8% 수율, 96.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

[2784] ppm 9.17 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55-8.36 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 232.1 $[M+H]^+$.

[2785] 단계 3: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**



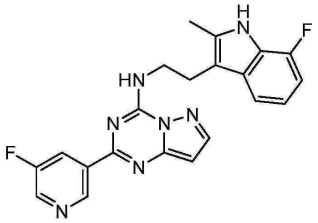
[2786]

[2787] $POCl_3$(59.33g, 386.94mmol, 35.96mL, 616.72당량) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 627.42 μmol, 1당량) 및 *N,N*-디메틸아닐린(304.12mg, 2.51mmol, 318.12 μL, 4당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 빙수로 희석한 다음, pH = 8이 될 때까지 포화 $NaHCO_3$을 상기 용액에 가하고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAC=100/1 내지 3/1,TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 172.65 μmol, 27.5% 수율, 86.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

[2788] 9.51 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50-8.42 (m, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 250.0, 252.1 $[M+H]^+$.

[2789] 단계 4: ***N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로 [1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-200)**



[2790]

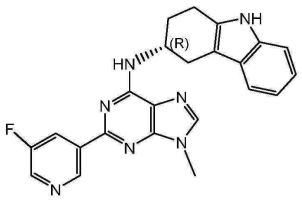
[2791] *i*-PrOH(2mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(50mg, 172.65 μmol, 1당량), 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(57.03mg, 224.45 μmol, 1.3당량, HCl) 및 DIEA(111.57mg, 863.27 μmol, 150.37 μL, 5당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini

150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(19.54mg, 40.85 μmol, 23.7% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2792] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (dt, J = 4.6, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.8, 11.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 406.1 $[M+H]^+$.

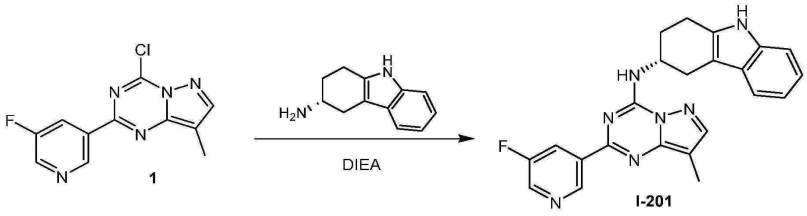
[2793] **실시예 157**

[2794] **I-201의 합성**



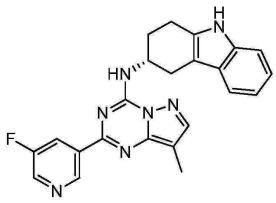
[2795] **I-201**

[2796] **합성 반응식:**



[2797]

[2798] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일] -2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-201)**



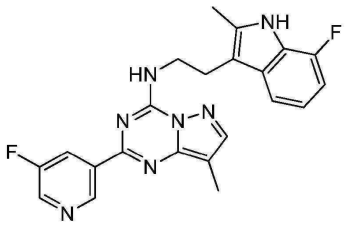
[2799]

[2800] *i*-PrOH(2mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(11mg, 24.27 μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(5.43mg, 29.13 μmol, 1.2당량) 및 DIEA(15.69mg, 121.37 μmol, 21.14 μL, 5당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(4.32mg, 8.72 μmol, 35.9% 수율, 98.2% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2801] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.12-2.84 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$.

[2802] **실시예 158**

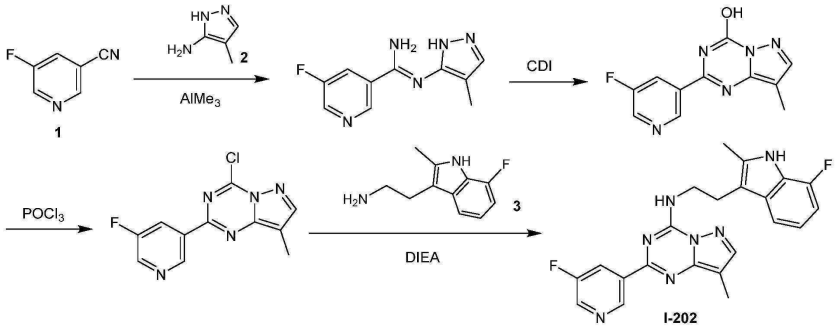
[2803] I-202의 합성



I-202

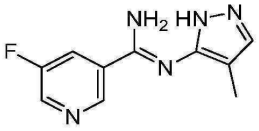
[2804]

[2805] 합성 반응식:



[2806]

[2807] 단계 1: 5-플루오로-*N'*-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘

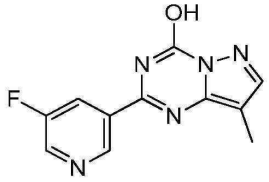


[2808]

[2809] 크실렌(10mL) 중의 5-플루오로피리딘-3-카보니트릴(1g, 6.55mmol, 1당량) 및 4-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(707.02mg, 6.55mmol, 1당량)의 혼합물을 70℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, $AlMe_3$(2M, 3.93mL, 1.2당량)을 100℃에서 상기 혼합물에 한꺼번에 가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(30mL)로 켄칭시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 1/0 내지 5/1, TLC: DCM/MeOH = 5/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 생성물 5-플루오로-*N'*-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(1.09g, 3.86mmol, 58.9% 수율, 77.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2810] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 220.2 $[M+H]^+$.

[2811] 단계 2: 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올



[2812]

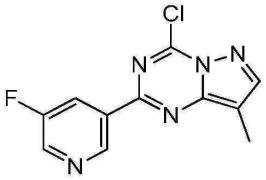
[2813] DMSO(15mL) 중의 5-플루오로-*N'*-(4-메틸-1*H*-피라졸-5-일)피리딘-3-카복스아미딘(600mg, 2.46mmol, 1당량), CDI(799.20mg, 4.93mmol, 2당량) 및 DMAP(301.07mg, 2.46mmol, 1당량)의 혼합물을 N_2 대기 하에 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 14% 내지 44%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(120mg, 412.82μmol, 16.8% 수율, 96.9% 순도, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 246.1 $[M+H]^+$.

[2814]

[2815] 단계 3: **4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**



[2816]

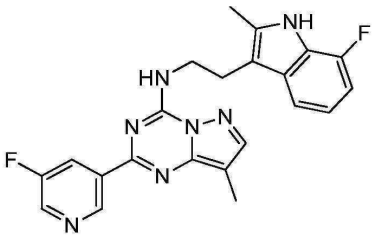
[2817] 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-올(150mg, 422.79 μmol, 1당량, 2HCl), *N*,*N*-디메틸아닐린(69.12mg, 570.36 μmol, 72.30 μL, 1.35당량) 및 $POCl_3$(11.40g, 74.38mmol, 6.91mL, 175.91당량)의 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 잔기에 빙수(50mL)를 가하였다. 혼합물을 pH = 8이 될 때까지 $NaHCO_3$으로 염기성화시키고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(100mg, 379.28 μmol, 89.7% 수율, 100.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.44 (s, 3H) ;

[2818] ES-LCMS *m/z* 264.0, 266.0 $[M+H]^+$.

[2819] 단계 4: ***N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸- 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-202)**



[2820]

[2821] *i*-PrOH(2mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(20mg, 75.86 μmol, 1당량), 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(21.20mg, 83.44 μmol, 1.1당량, HCl) 및 DIEA(49.02mg, 379.28 μmol, 66.06 μL, 5당량)의 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 9분)에 의해 정제하여 수율 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(4.66mg, 9.21 μmol, 12.1% 수율, 97.3% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

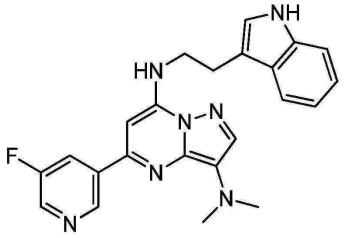
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

9.17 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$.

[2822]

[2823] **실시예 159**

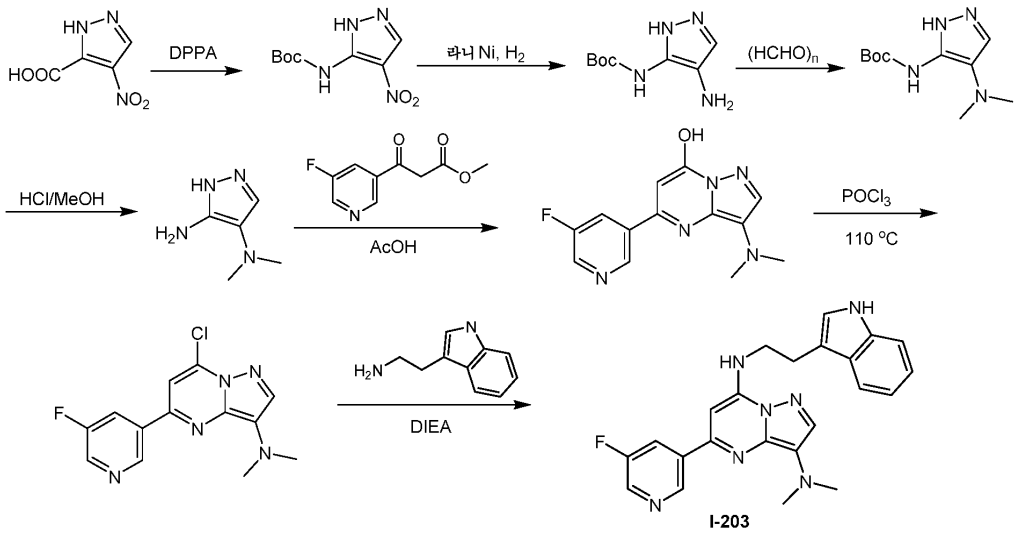
[2824] **I-203의 합성**



I-203

[2825]

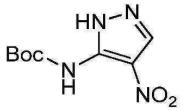
[2826] **합성 반응식:**



I-203

[2827]

[2828] 단계 1: **3급-부틸 *N*-(4-니트로-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트**



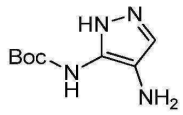
[2829]

[2830] 톨루엔(280mL) 중의 4-니트로-1*H*-피라졸-5-카복실산(14g, 89.12mmol, 1당량)의 용액에 TEA(22.55g, 222.81mmol, 31.01mL, 2.5당량) 및 DPPA(26.98g, 98.04mmol, 21.24mL, 1.1당량)를 25℃에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. *t*-BuOH(66.06g, 891.24mmol, 85.24mL, 10당량)를 상기 용액에 가하고, 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.49)는 출발 물질이 완전히 소비되고 주요한 지점이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(100mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.49)에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-(4-니트로-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트(6.0g, 21.03mmol, 23.6% 수율, 80% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

[2831] 13.80-13.47 (m, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.58-7.94 (m, 1H), 1.44 (br s, 9H).

[2832] 단계 2: **3급-부틸 *N*-(4-아미노-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트**

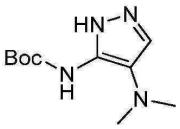


[2833]

[2834] MeOH(100mL) 중의 3급-부틸 *N*-(4-니트로-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트(5g, 17.53mmol, 1당량), 라니-NI(5g, 수중) 및 $NH_3{}^{\cdot}H_2O$(2.19g, 17.53mmol, 2.41mL, 28%, 1당량)의 혼합물을 탈기하고 H_2로 3 회 퍼징하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 H_2(15psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 3급-부틸 *N*-(4-아미노-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트(3.47g, 16.44mmol, 93.7% 수율, 93.9% 순도)를 보라색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2835] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.65 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.50 (br s, 2H), 1.50-1.36 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 143.1 [M-*t*-Bu+H]$^+$.

[2836] 단계 3: **3급-부틸 *N*-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트**

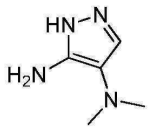


[2837]

[2838] MeOH(30mL) 중의 3급-부틸 *N*-(4-아미노-1*H*-피라졸-5-일)카바메이트(1.5g, 7.11mmol, 1당량)의 용액에 HCHO(938.76mg, 31.26mmol, 4.4당량) 및 $NaBH_3CN$(4.47g, 71.06mmol, 10당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 물(100mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.20)에 의해 정제하여 3급-부틸 *N*-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트(1.2g, 3.87mmol, 54.4% 수율, 73.0% 순도)를 적갈색 오일로서 수득하였다.

[2839] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.29 (s, 1H), 2.64 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

[2840] 단계 4: ***N*4,*N*4-디메틸-1*H*-피라졸-4,5-디아민**

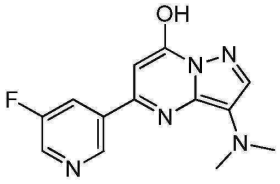


[2841]

[2842] HCl/MeOH(4M, 15mL) 중의 3급-부틸 *N*-[4-(디메틸아미노)-1*H*-피라졸-5-일]카바메이트(1.2g, 3.87mmol, 1당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 *N*4,*N*4-디메틸-1*H*-피라졸-4,5-디아민(629mg, 미정제, HCl)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2843] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 3.32 (s, 6H).

[2844] 단계 5: **3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**

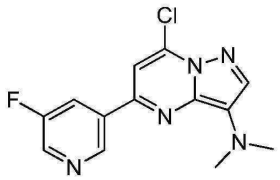


[2845]

[2846] *N*4,*N*4-디메틸-1*H*-피라졸-4,5-디아민(300mg, 1.57mmol, 1당량, HCl)을 MeOH(10mL)에 용해시킨 다음, 2N 수성 NaOH에 의해 pH를 9-10으로 조정하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. AcOH(15mL) 중의 상기 잔기 및 메틸(Z)-3-(5-플루오로-3-피리딜)-3-하이드록시-프로프-2-에노에이트(332.44mg, 1.57mmol, 1당량)를 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물 3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(616mg, 미정제, 2HOAC)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2847] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.72-2.52 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 274.2 $[M+H]^+$.

[2848] 단계 6: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민**

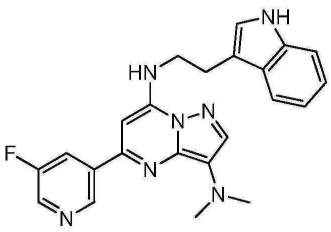


[2849]

[2850] $POCl_3$(16.50g, 10mL) 중의 3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(616mg, 1.57mmol, 1당량, 2HOAC)의 용액을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 0℃에서 빙수(100mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, 포화 $NaHCO_3$에 의해 pH를 9-10으로 조정하고, EtOAc(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.21)에 의해 정제하여 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(190mg, 651.33μmol, 41.5% 수율, 100% 순도)을 적색 고체로서 수득하였다.

[2851] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.10 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 292.2, 294.2 $[M+H]^+$.

[2852] 단계 7: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(I-203)**



[2853]

[2854] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(40mg, 137.12μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(53.17mg, 411.37μmol, 71.65μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민

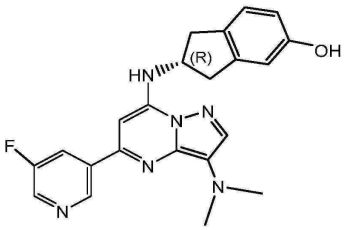
(28.56mg, 178.26μmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 25% 내지 55%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(27.03mg, 55.35μmol, 40.3% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 416.1 $[M+H]^+$.

[2855]

[2856] **실시예 160**

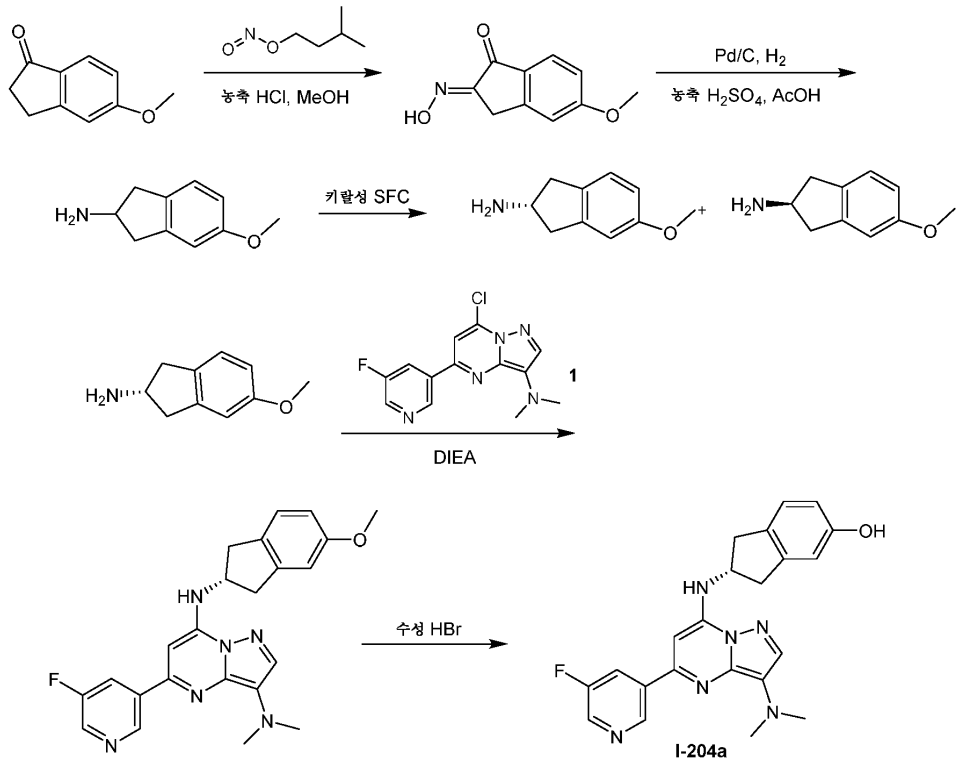
[2857] **I-204a의 합성**



I-204a

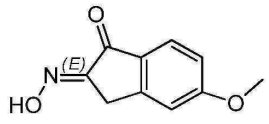
[2858]

[2859] **합성 반응식:**



[2860]

[2861] 단계 1: **(2*E*)-2-하이드록시이미노-5-메톡시-인단-1-온**



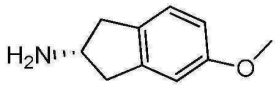
[2862]

[2863] MeOH(500mL) 중의 5-메톡시인단-1-온(5g, 30.83mmol, 1당량)의 용액을 45℃로 가열하고, 이소펜틸 니트라이트(5.42g, 46.24mmol, 6.23mL, 1.5당량) 및 농축 HCl(12M, 5.14mL, 2당량)을 가하였다. 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, MeOH(30mL)를 가하였다. 상기 슬러리를 여과하고 진공 하에 건조시켜 (2*E*)-2-하이드록시이미노-5-메톡시-인단-1-온(5.0g, 22.75mmol, 73.8% 수율, 87.0% 순도)을 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.71 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$.

[2864]

[2865] 단계 2: **(2*R*)-5-메톡시인단-2-아민**

[2866] 

[2867] AcOH(250mL) 및 농축 H_2SO_4(3.5mL) 중의(2*E*)-2-하이드록시이미노-5-메톡시-인단-1-온(5g, 22.75mmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(1g, 10%)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 H_2(15psi) 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 빙수(200mL)에 붓고 2N NaOH를 사용하여 pH를 10 내지 11로 조정하고, EtOAc(150mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 5-메톡시인단-2-아민(2.0g, 11.48mmol, 50.4% 수율, 93.7% 순도)의 미정제 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. 5-메톡시인단-2-아민(1g, 5.74mmol)을 키랄성 SFC(컬럼: AD-3_EtOH(DEA), AD (250mm x 30mm, 10μm); 이동상: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 55% 내지 55%, 분)에 의해 3회 분리하여 (2*R*)-5-메톡시인단-2-아민(220mg, 1.35mmol, 23.4% 수율, 100% 순도) (R_t = 3.581분, ee = 100%, $[\alpha]^{22}_D$ = 24.733(13.5mg/10mL, $CHCl_3$))을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dt, J = 6.7, 14.6 Hz, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

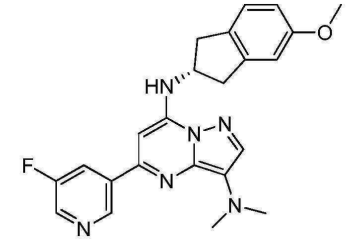
[2868]

[2869] 그리고, (2*S*)-5-메톡시인단-2-아민(350mg, 2.14mmol, 37.3% 수율, 100% 순도) (R_t = 3.762분, ee = 100%, $[\alpha]^{22}_D$ = -16.666(10.3mg/10mL, $CHCl_3$))을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dt, J = 6.8, 14.7 Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

[2870]

[2871] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3,7-디아민**

[2872] 

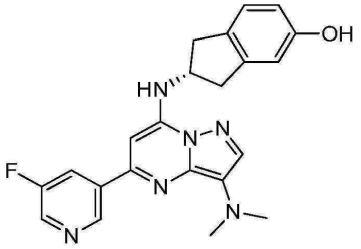
[2873] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-아민(50mg, 171.40μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(66.46mg, 514.21μmol, 89.56μL, 3당량) 및 (2*R*)-5-메톡시인단-2-아민(36.37mg, 222.82μmol, 1.3당량)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감

압 하에 농축시켜 미정제 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(71mg, 123.18μmol, 71.9% 수율, 72.6% 순도)을 적갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.93 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

[2874]

[2875] 단계 4: **(2*R*)-2-[[3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올 (I-204a)**



[2876]

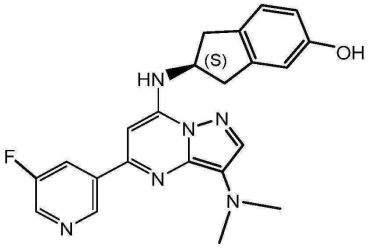
[2877] 수성 HBr(5mL, 60%) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(71mg, 123.18μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 23% 내지 53%, 8min)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2*R*)-2-[[3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(33.84mg, 67.84μmol, 55.1% 수율, 95.7% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.68 (s, 1H), 9.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, J =8.1 Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

[2878]

[2879] **실시예 161**

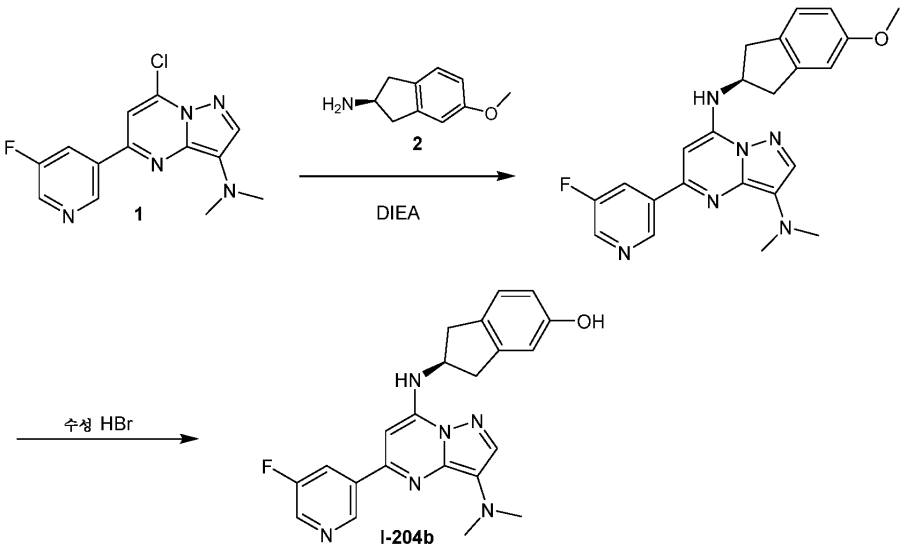
[2880] **I-204b의 합성**



I-204b

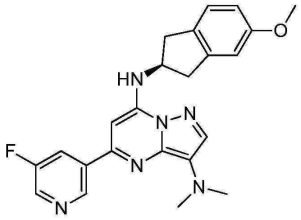
[2881]

[2882] **합성 반응식:**



[2883]

[2884] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3,7-디아민**



[2885]

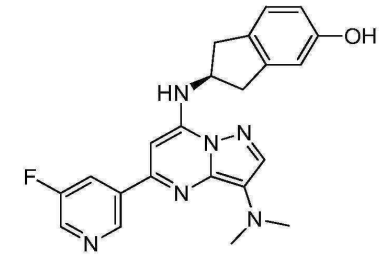
[2886] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*,*N*-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(50mg, 171.40μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(66.46mg, 514.20μmol, 89.56μL, 3당량) 및 (2*S*)-5-메톡시인단-2-아민(27.98mg, 171.40μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2S)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(71mg, 128.27μmol, 74.8% 수율, 75.6% 순도)을 적갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

9.12-9.05 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (td, *J* = 2.2, 9.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (ddd, *J* = 7.0, 12.6, 15.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H); ES-LCMS

[2887] *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

[2888] 단계 2: **(2*S*)-2-[[3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] 아미노]인단-5-올 (I-204b)**



[2889]

[2890] 수성 HBr(5mL, 60%) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*7-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]-*N*3,*N*3-디메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3,7-디아민(71mg, 128.27μmol, 1당량)의 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2*S*)-2-[[3-(디메틸아미노)-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(32.5mg, 77.95μmol, 60.7% 수율, 97.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

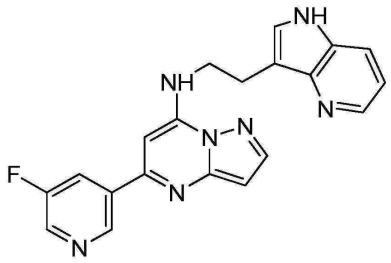
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ ppm 9.64 (s, 1H), 9.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.54 (s, 6H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

[2891]

[2892] **실시예 162**

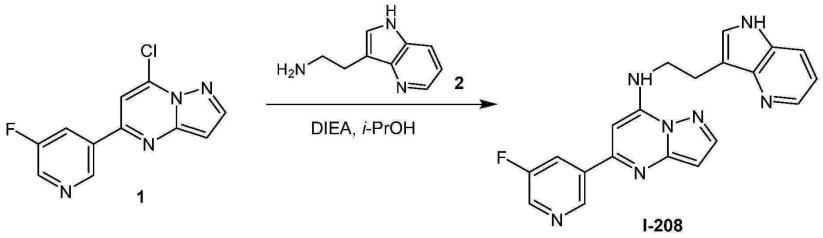
[2893] **I-208의 합성**



I-208

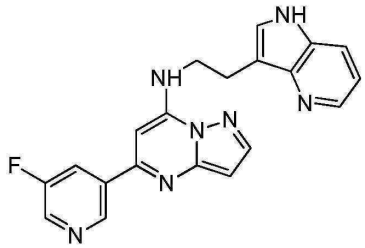
[2894]

[2895] **합성 반응식:**



[2896]

[2897] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민 (I-208)**



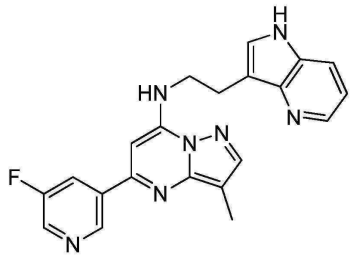
[2898]

[2899] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 225.62μmol, 1당량), 2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에탄아민(43.65mg, 270.75μmol, 1.2당량), DIEA(87.48mg, 676.87μmol, 117.90μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 5% 내지 35%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(37.11mg, 75.38μmol, 33.4% 수율, 98.7% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2900] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 374.2 $[M+H]^+$.

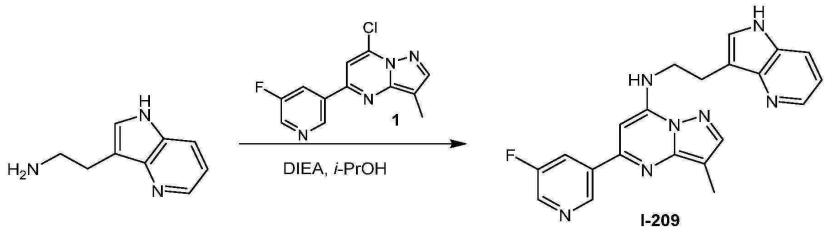
[2901] **실시예 163**

[2902] **I-209의 합성**

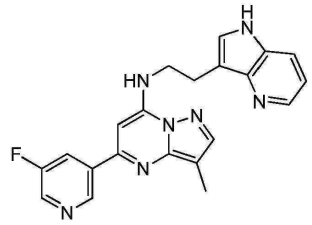
[2903] 

I-209

[2904] **합성 반응식:**

[2905] 

[2906] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸] 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-209)**

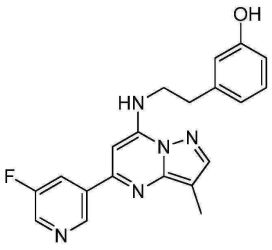
[2907] 

[2908] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(60mg, 228.42 μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(88.56mg, 685.27 μmol, 119.36 μL, 3당량) 및 2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에탄아민(45mg, 279.15 μmol, 1.22당량)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 45%, 9분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-[2-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(28.89mg, 56.64 μmol, 24.8% 수율, 97.4% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2909] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.57-8.50 (m, 2H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS m/z 388.2 $[M+H]^+$.

[2910] **실시예 164**

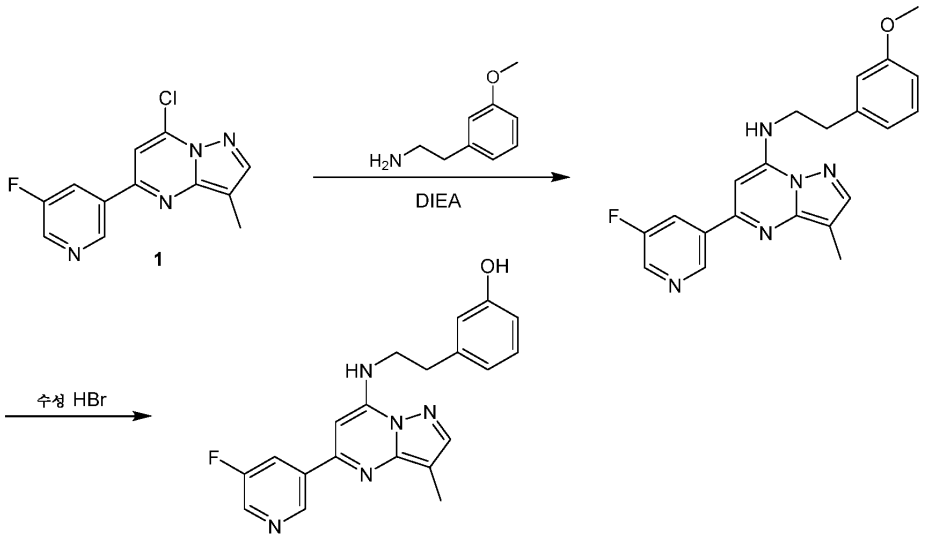
[2911] I-210의 합성



I-210

[2912]

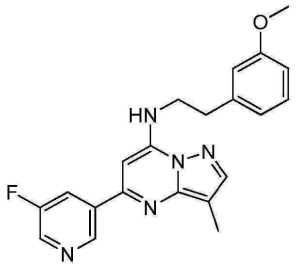
[2913] 합성 반응식:



I-210

[2914]

[2915] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민

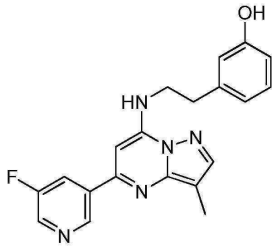


[2916]

[2917] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35 μmol, 1당량)의 용액에 2-(3-메톡시페닐)에탄아민(43.17mg, 285.53 μmol, 41.92 μL, 1.5당량) 및 DIEA(73.81mg, 571.06 μmol, 99.47 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(70mg, 185.47 μmol, 97.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2918] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 378.2 $[M+H]^+$.

[2919] 단계 2: 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸] 페놀(I-210)



[2920]

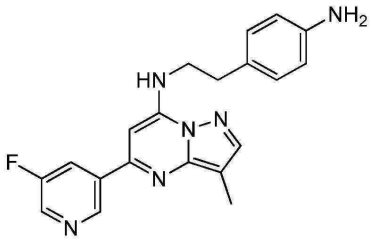
[2921] 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(3-메톡시페닐)에틸]-3-메틸-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민(70mg, 185.47 μmol, 1당량) 및 수성 HBr(4.47g, 33.15mmol, 3mL, 60% 순도, 178.72당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페놀(40.74mg, 93.37 μmol, 50.3% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CO_3OD) δ ppm 8.87-8.85 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.60-6.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 364.1 $[M+H]^+$.

[2922]

[2923] 실시예 165

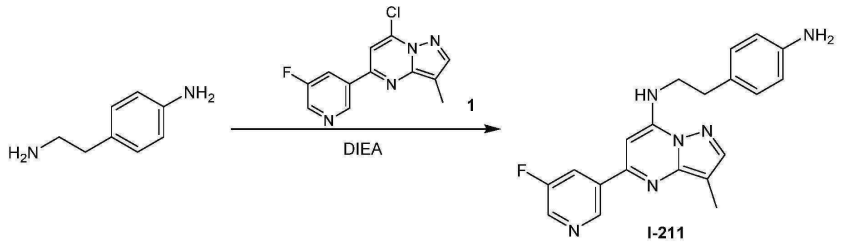
[2924] I-211의 합성



I-211

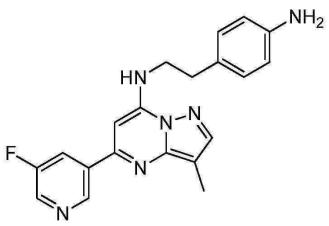
[2925]

[2926] 합성 반응식:



[2927]

[2928] 단계 1: *N*-[2-(4-아미노페닐)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-211)



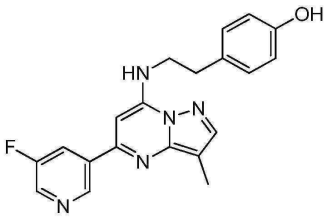
[2929]

[2930] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-(2-아미노에틸)아닐린(25.92mg, 190.35μmol, 1당량)의 용액에 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35μmol, 1당량) 및 DIEA(73.81mg, 571.06μmol, 99.47μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 20% 내지 50%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(4-아미노페닐)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(73.99mg, 155.10μmol, 81.5% 수율, 98.9% 순도, 3HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2931] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (td, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 363.3 $[M+H]^+$.

[2932] **실시예 166**

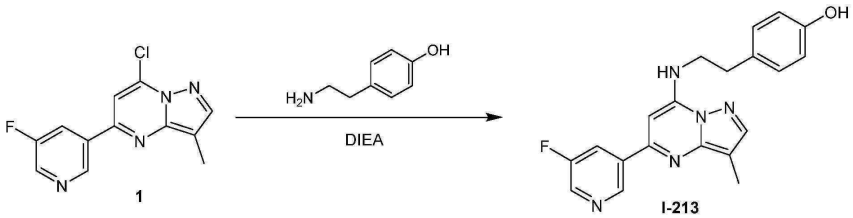
[2933] **I-213의 합성**



I-213

[2934]

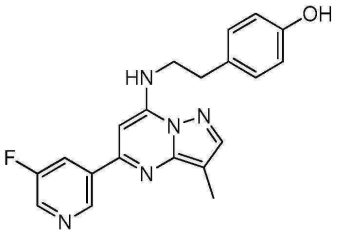
[2935] **합성 반응식:**



1 **I-213**

[2936]

[2937] 단계 1: **4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 에틸]페놀(I-213)**



[2938]

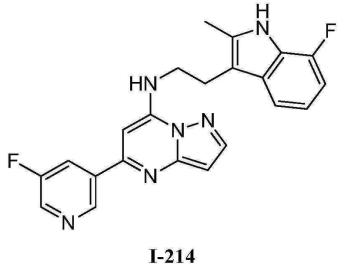
[2939] *i*-PrOH(12mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 228.42μmol, 1당량) 및 4-(2-아미노에틸)페놀(37.60mg, 274.11μmol, 1.2당량)의 혼합물에 DIEA(88.57mg, 685.27μmol, 119.36μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 75℃에서 19시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 4-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]페놀(55.37mg, 126.91μmol, 55.6% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.84 (br s, 2H), 8.23-8.12 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 364.0 $[M+H]^+$.

[2940]

[2941] **실시예 167**

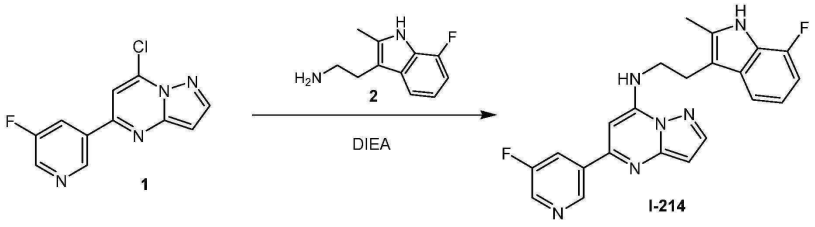
[2942] **I-214의 합성**



I-214

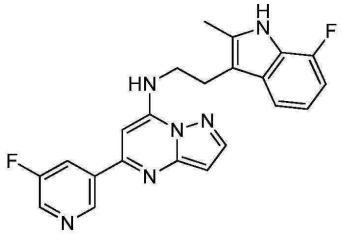
[2943]

[2944] **합성 반응식:**



[2945]

[2946] 단계 1: *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민 (I-214)



[2947]

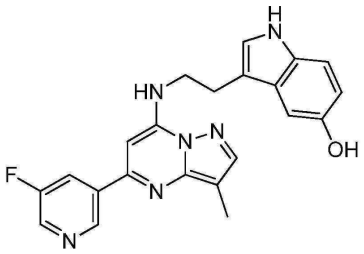
[2948] DIEA(5mL) 및 *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 376.04μmol, 1당량)의 혼합물에 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(95.55mg, 376.04μmol, 1당량, HCl)을 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(58.73mg, 141.11μmol, 37.5% 수율, 97.2% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.72 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

[2949]

[2950] **실시예 168**

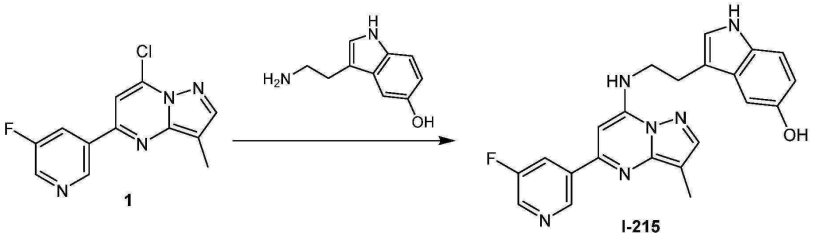
[2951] I-215의 합성



I-215

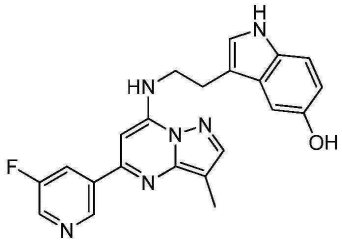
[2952]

[2953] 합성 반응식:



[2954]

[2955] 단계 1: 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-5-올(I-215)



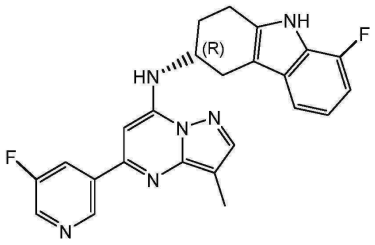
[2956]

[2957] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 228.42 μmol, 1당량), 3-(2-아미노에틸)-1*H*-인돌-5-올(60.37mg, 283.87 μmol, 1.24당량, HCl)의 용액에 DIEA(147.61mg, 1.14 μmol, 198.94 μL, 5당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 생성물 3-[2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]-1*H*-인돌-5-올(73.19mg, 179.69 μmol, 78.7% 수율, 98.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2958] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.77-8.55 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.07-7.93 (m, 2H), 7.20-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 403.2 $[M+H]^+$.

[2959] 실시예 169

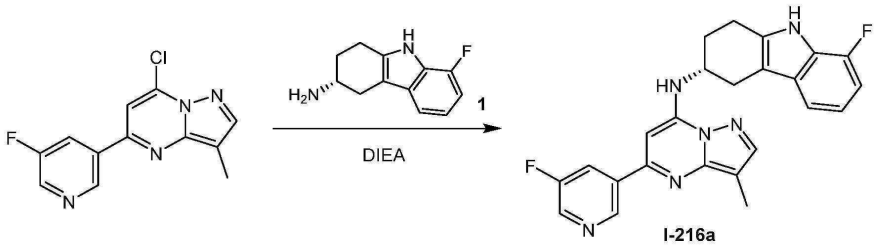
[2960] I-216a의 합성



I-216a

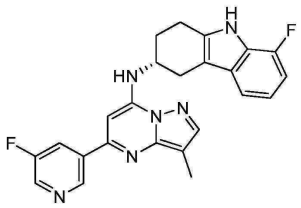
[2961]

[2962] 합성 반응식:



[2963]

[2964] 단계 1: (3*R*)-8-플루오로-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-216a)



[2965]

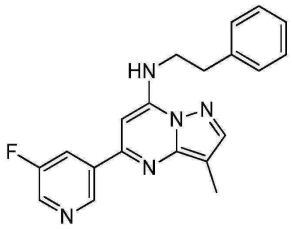
[2966] *i*-PrOH(2mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35 μmol, 1당량), (3*R*)-8-플루오로-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(47.36mg, 209.39 μmol, 1.1당량) 및 DIEA(123.01mg, 951.76 μmol, 165.78 μL, 5당량)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 (3*R*)-8-플루오로-*N*-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(21.98mg, 51.06 μmol, 26.8% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다(SFC: Rt = 2.106, ee% = 97.3%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (td, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (dt, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 11.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 431.2 $[M+H]^+$.

[2967]

[2968] 실시예 170

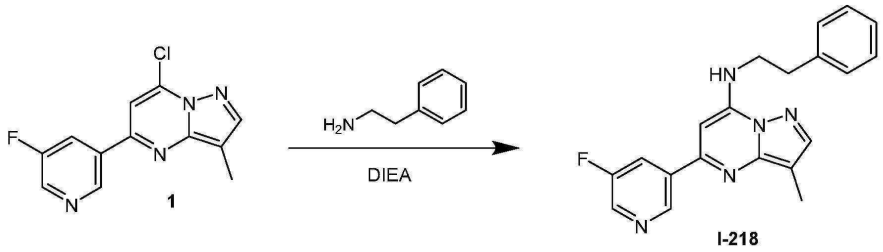
[2969] I-218의 합성



I-218

[2970]

[2971] 합성 반응식:

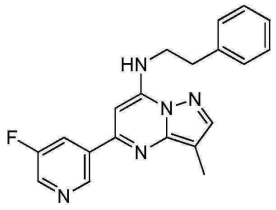


1

I-218

[2972]

[2973] 단계 1: 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-(2-페닐에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-218)



[2974]

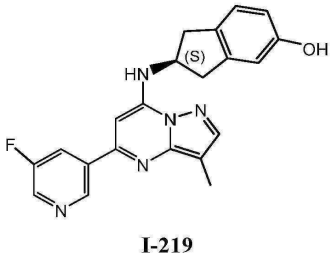
[2975] *i*-PrOH(3mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(73.80mg, 571.06μmol, 99.47μL, 3당량) 및 2-페닐에탄아민(34.60mg, 285.53μmol, 35.86μL, 1.5당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-*N*-(2-페닐에틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(37.43mg, 89.05μmol, 46.78% 수율, 100% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.83-8.78 (m, 2H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 348.2 $[M+H]^+$.

[2976]

[2977] 실시예 171

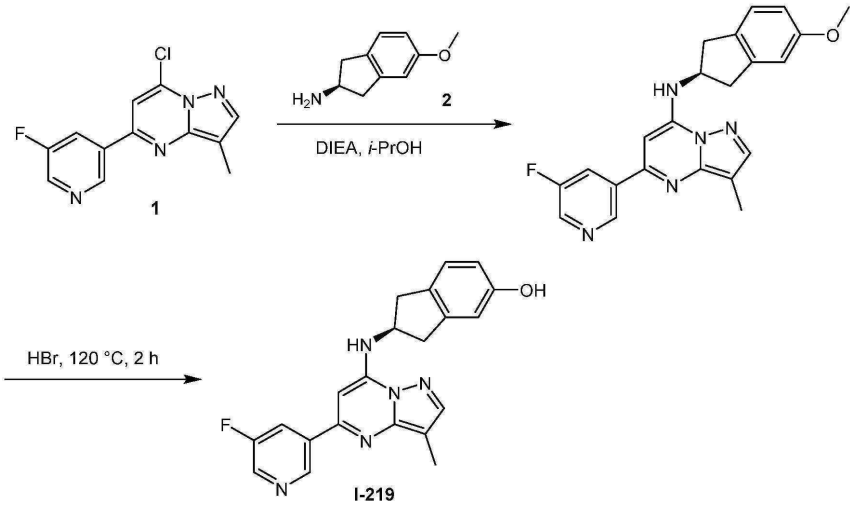
[2978] I-219의 합성



I-219

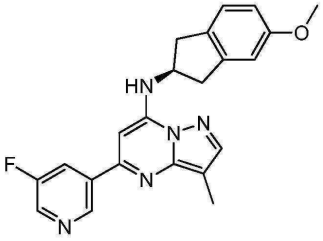
[2979]

[2980] **합성 반응식:**



[2981]

[2982] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민**



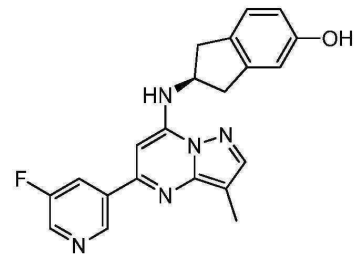
[2983]

[2984] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35μmol, 1당량), (2*S*)-5-메톡시인단-2-아민(33.05mg, 190.35μmol, 1당량), DIEA(73.80mg, 571.06μmol, 99.47μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 122.03μmol, 64.1% 수율, 79.2% 순도)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

[2985] 9.06-8.95 (m, 1H), 8.58-8.43 (m, 1H), 8.22-8.09 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.80-6.61 (m, 2H), 6.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 390.2 $[M+H]^+$.

[2986] 단계 2: **(2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 인단-5-올(I-219)**



[2987]

[2988] HBr(5mL, 수중 60%) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 122.03μmol, 1당량)을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(23.51mg, 52.44μmol, 43.0% 수율, 100.0% 순도, 2 HCl) ((SFC: Rt =

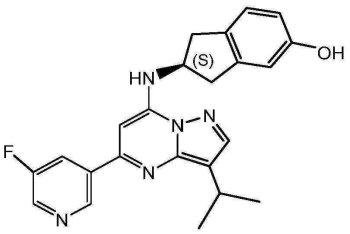
2.090, ee = 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ES-LCMS m/z 376.2 $[M+H]^+$.

[2989]

[2990] **실시예 172**

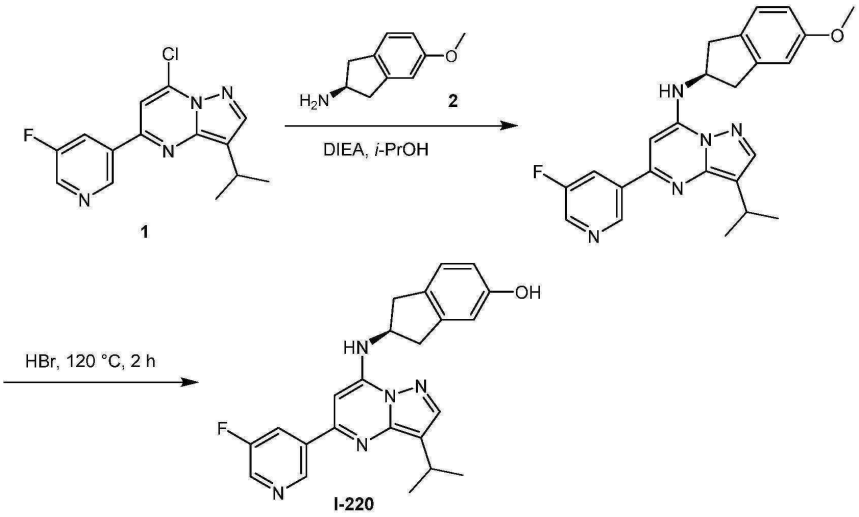
[2991] **I-220의 합성**



I-220

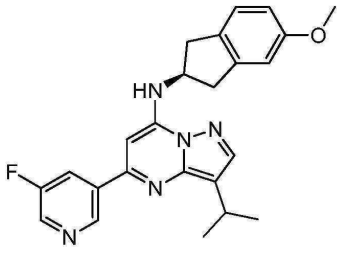
[2992]

[2993] **합성 반응식:**



[2994]

[2995] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민**



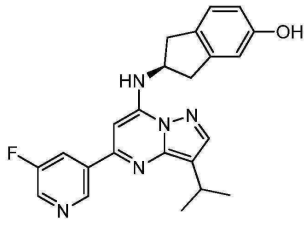
[2996]

[2997] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 154.79μmol, 1당량), (2*S*)-5-메톡시인단-2-아민(26.88mg, 154.79μmol, 1당량) 및 DIEA(60.02mg, 464.36μmol, 80.88μL, 3당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 115.69μmol, 74.7% 수율, 80.5% 순도)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06-8.93 (m, 1H), 8.54-8.42 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79-6.58 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 2.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 418.2[M+H]$^+$.

[2998]

[2999] 단계 2: **(2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노] 인단-5-올(I-220)**



[3000]

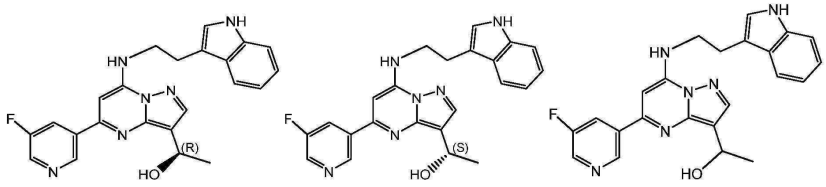
[3001] HBr(5mL, 수중 60%) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*S*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 115.69μmol, 1당량)을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2*S*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(17.20mg, 36.11μmol, 31.2% 수율, 100.0% 순도, 2 HCl) (SFC: Rt = 2.050, ee = 99.374%)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.39 (td, J = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 404.2 [M+H]$^+$.

[3002]

[3003] **실시예 173**

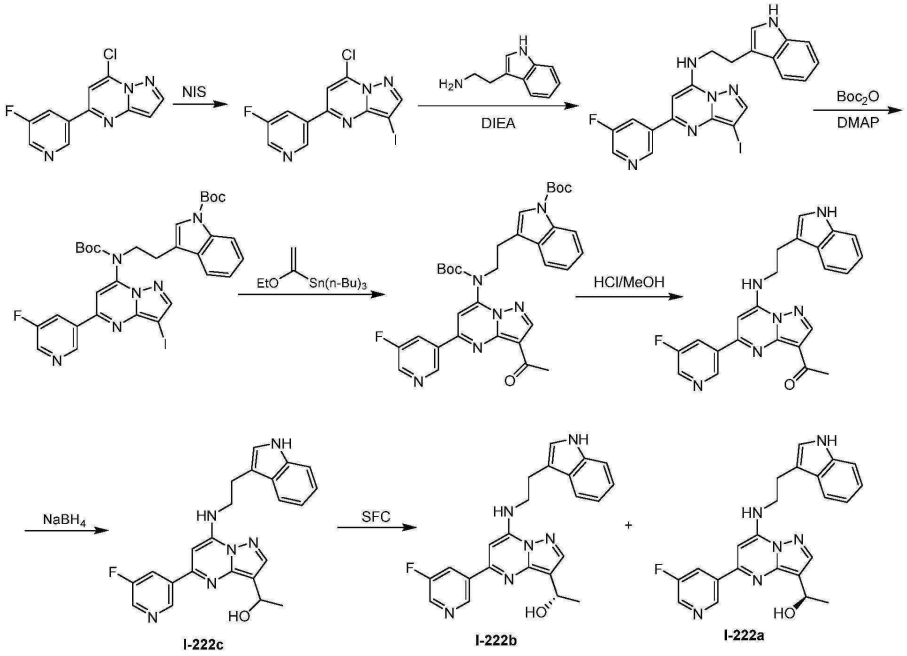
[3004] **I-222a, I-222b 및 I-222c의 합성**



I-222a **I-222b** **I-222c**

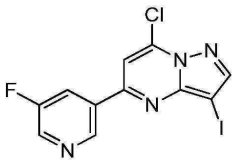
[3005]

[3006] **합성 반응식:**



[3007]

[3008] 단계 1: **7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘**

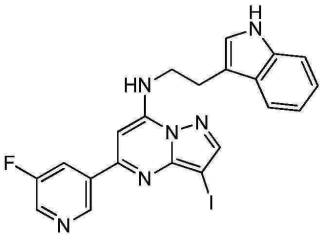


[3009]

[3010] DCM(25mL) 및 MeCN(25mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(600mg, 2.24mmol, 1당량)의 용액에 NIS(1.01g, 4.48mmol, 2당량)를 부분으로 나누어 가하고, 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.41)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$(100mL)로 켄칭시키고 감압 하에 농축시켜 DCM 및 MeCN을 제거하였다. 잔기를 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.41)에 의해 정제하여 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘(1.03g, 2.75mmol, 61.4% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3011] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H); ES-LCMS m/z 374.9 $[M+H]^+$.

[3012] 단계 2: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-요오도-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민**



[3013]

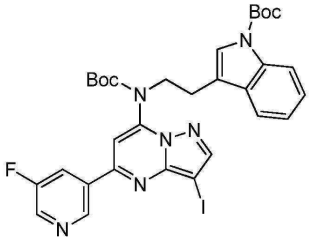
[3014] *i*-PrOH(50mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘(650mg, 1.74mmol, 1당량), 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(333.66mg, 2.08mmol, 1.2당량) 및 DIEA(672.89mg, 5.21mmol, 906.86μL, 3당

량)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.30)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고 여과하였다. 상기 고체를 *i*-PrOH(5mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(620mg, 1.24mmol, 71.3% 수율, 99.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10-7.90 (m, 3H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 499.1 $[M+H]^+$.

[3015]

[3016] 단계 3: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



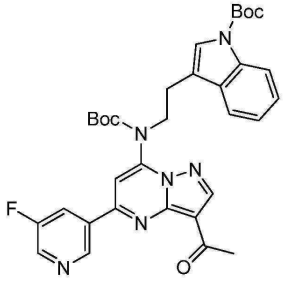
[3017]

[3018] 1,4-디옥산(60mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(900mg, 1.81mmol, 1당량), Boc_2O(1.58g, 7.22mmol, 1.66mL, 4당량) 및 DMAP(1.10g, 9.03mmol, 5당량)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(1g, 1.41mmol, 78.2% 수율, 98.7% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 699.2 $[M+H]^+$.

[3019]

[3020] 단계 4: **3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일] -3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



[3021]

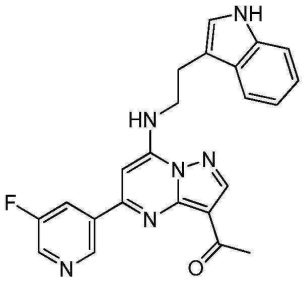
[3022] 톨루엔(6mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(200mg, 282.60 μmol, 1당량), 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난(880mg, 2.44mmol, 822.43 μL, 8.62당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(206.78mg, 282.60 μmol, 1당량)의 혼합물을 N_2로 2분 동안 버블링시키고 밀봉하였다. 반응 혼합물을 마이크로파(1bar) 하에 100℃에서 2시간 동안 조사하였다. 상기 반응을 5회 병렬로 수행하였다. KF(100mL, 2M)를 상기 합한 혼합물에 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교

반하고 EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 4/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(450mg, 732.11μmol, 51.8% 수율, 100.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 615.3 $[M+H]^+$.

[3023]

[3024] 단계 5: **1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논**



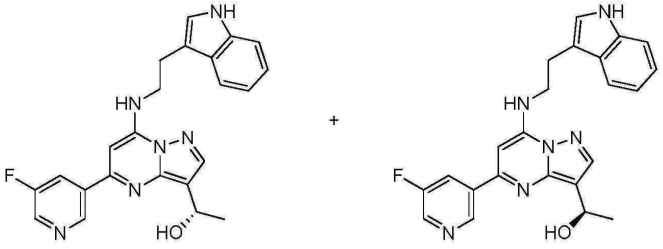
[3025]

[3026] MeOH(50mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[[3-아세틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(450mg, 732.11μmol, 1당량)의 혼합물에 HCl/H_2O(6M, 150mL, 1229.33당량)를 20℃에서 가하였다. 혼합물을 35℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 8이 될 때까지 수성 NaOH(15%)로 염기성화하고 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔기를 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(300mg, 723.88μmol, 98.9% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.77 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.84 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); ES-LCMS m/z 415.1 $[M+H]^+$.

[3027]

[3028] 단계 6: **(1*S*)-1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에탄올(I-222b) 및 (1*R*)-1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에탄올(I-222a)**



[3029]

[3030] THF(50mL) 및 EtOH(20mL) 중의 1-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-7-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]에타논(250mg, 603.23μmol, 1당량)의 용액에 $NaBH_4$(114.11mg, 3.02mmol, 5당량)를 20℃에서 부분으로 나누어 가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 켄칭시키고 감

압 하에 농축시켜 30℃에서 EtOH 및 THF를 제거하였다. 잔기를 EtOAc(80mL x 3)로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm,5㎛); 이동상: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$/EtOH]; B%: 40% 내지 40%)에 의해 분리하였다. 피크 1을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 에난티오머(32.78mg, 76.81㎛ol, 12.7% 수율, 97.6% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다(SFC: Rt = 6.825, ee = 98.8%; 광학 회전도: $[a]^{22.3}_D$ = -9.540(MeOH 중의 10.04mg/10mL)).

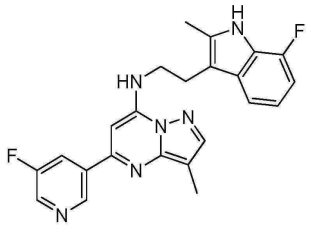
[3031] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.56 (br s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 417.2 $[M+H]^+$.

[3032] 피크 2를 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 40% 내지 70%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 잔기를 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5um); 이동상: [0.1% $NH_3 \cdot H_2O$/EtOH]; B%: 40% 내지 40%)에 의해 다시 분리하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 42% 내지 72%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 나머지 에난티오머(30.13mg, 72.35㎛ol, 12.0% 수율, 100.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다(SFC: Rt = 7.042, ee = 99.0%; 광학 회전도: $[a]^{22.2}_D$ = 1.916(MeOH 중 6.44mg/10mL)).

[3033] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (td, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.42-5.26 (m, 1H), 3.85 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 3H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 417.2 $[M+H]^+$.

[3034] **실시예 174**

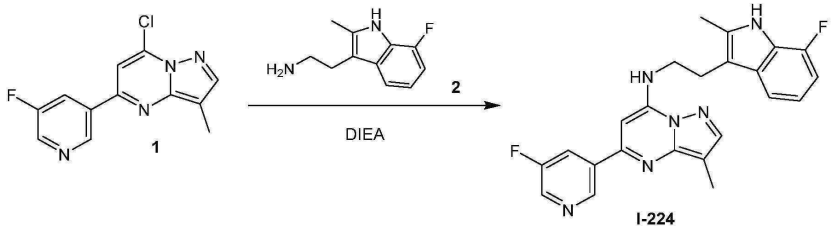
[3035] **I-224의 합성**



I-224

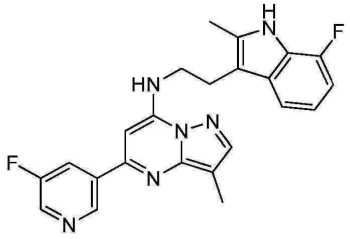
[3036]

[3037] **합성 반응식:**



[3038]

[3039] 단계 1: *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로 (I-224)



[3040]

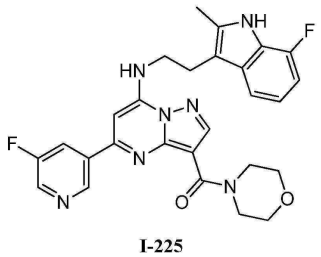
[3041] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 228.42μmol, 1당량) 및 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(79.89mg, 296.95μmol, 1.3당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(88.57mg, 685.27μmol, 119.36μL, 3당량)를 가하고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela Durashell C18 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 12분)에 의해 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150*25 5m; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(16.79mg, 40.13μmol, 17.6% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95-7.82 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 11.0 Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 419.2 $[M+H]^+$.

[3042]

[3043] 실시예 175

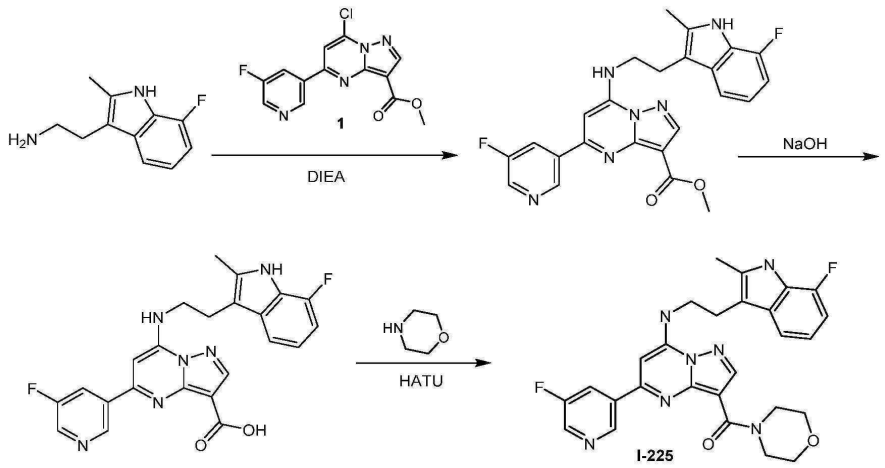
[3044] I-225의 합성



I-225

[3045]

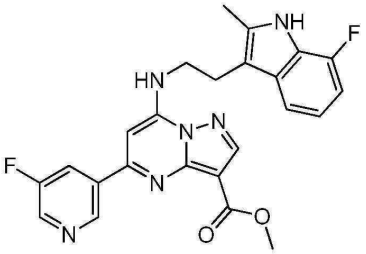
[3046] 합성 반응식:



[3047]

[3048] 단계 1: 메틸 7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리

미딘-3-카복실레이트



[3049]

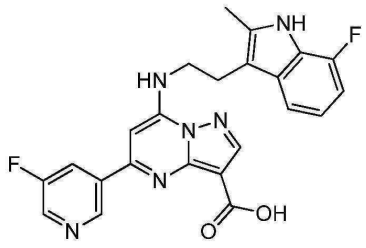
[3050] *i*-PrOH(5mL) 중의 2-(7-플 루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(50mg, 196.77 μmol, 1당량, HCl)의 용액에 메틸 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(63.52mg, 196.77 μmol, 1당량) 및 DIEA(76.29mg, 590.31 μmol, 102.82 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 물(50mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 메틸 7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(90mg, 173.79 μmol, 88.3% 수율, 89.3% 순도)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51-8.46 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (br s, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 463.2 $[M+H]^+$.

[3051]

[3052] 단계 2: **7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산**



[3053]

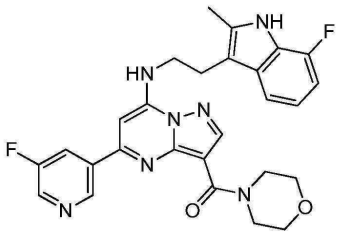
[3054] MeOH(5mL) 중의 메틸 7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실레이트(90mg, 173.79 μmol, 1당량)의 용액에 NaOH(2M, 4.96mL, 57.09당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔기를 물(50mL)에 용해시키고, 1N HCl 용액에 의해 pH를 3으로 조정하고, EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(80mg, 160.56 μmol, 92.4% 수율, 90.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 4.5, 7.9 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.08 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 449.2 $[M+H]^+$.

[3055]

[3056] 단계 3: **[7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(I-225)**



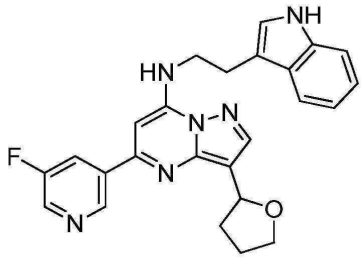
[3057]

[3058] DCM(10mL) 중의 7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카복실산(80mg, 160.56μmol, 1당량)의 용액에 모르폴린(20.98mg, 240.84μmol, 21.19μL, 1.5당량), HATU(91.58mg, 240.84μmol, 1.5당량) 및 TEA(32.49mg, 321.12μmol, 44.70μL, 2당량)를 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 물(30mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 33% 내지 63%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [7-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸아미노]-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-모르폴리노-메타논(29.09mg, 56.21μmol, 35.0% 수율, 100% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3059] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.7, 11.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 8H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518.3 $[M+H]^+$.

[3060] **실시예 176**

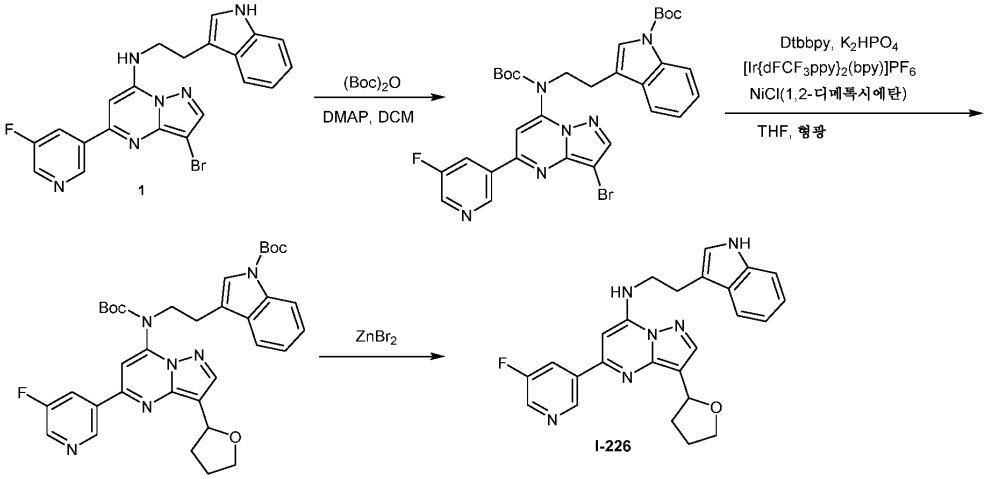
[3061] **I-226의 합성**



I-226

[3062]

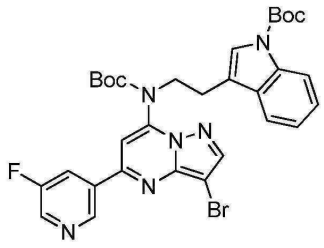
[3063] **합성 반응식:**



[3064]

[3065] 단계 1: **3급-부틸 3-[2-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-**

아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트



[3066]

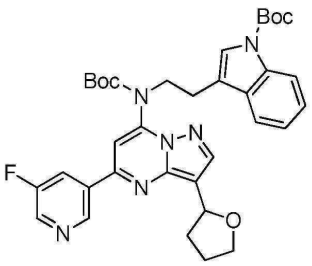
[3067] 1,4-디옥산(30mL) 중의 3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(750mg, 1.63mmol, 1당량)의 용액에 DMAP(596.31mg, 4.88mmol, 3당량) 및 $(Boc)_2O$(887.73mg, 4.07mmol, 934.45μL, 2.5당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[2-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(950mg, 1.46mmol, 89.6% 수율, 100.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3)

δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 651.2, 652.2 $[M+H]^+$.

[3068]

[3069] 단계 2: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-테트라하이드로푸란-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**

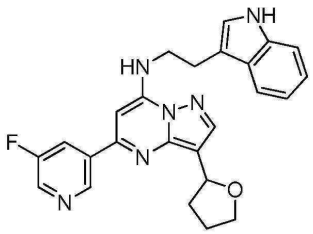


[3070]

[3071] 4-3급-부틸-2-(4-3급-부틸-2-피리딜)피리딘(24.72mg, 92.09μmol, 0.1당량) 및 디클로로니켈;1,2-디메톡시에탄(20.23mg, 92.09μmol, 0.1당량)을 THF(4mL) 내로 가하였다. 녹색 용액이 수득될 때까지 혼합물을 50℃에서 N_2 대기 하에 교반하였다. $[Ir\{dFCF_3ppy\}_2(bpy)]PF_6$(51.66mg, 46.05μmol, 0.05당량), K_2HPO_4(320.81mg, 1.84mmol, 2당량), 및 THF(20mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[[3-브로모-5-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(600mg, 920.92μmol, 1당량)의 용액을 상기 혼합물 내로 N_2 대기 하에 가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 25℃에서 12시간 동안 표준 72 W LED 스트립 전구로 조사하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-테트라하이드로푸란-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(190mg, 274.04μmol, 29.8% 수율, 92.7% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[3072] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.83-8.76 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.47 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.46-1.39 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 643.3 $[M+H]^+$.

[3073] 단계 3: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-테트라하이드로푸란-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-226)**



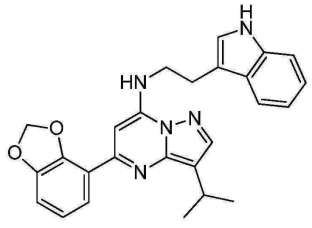
[3074]

[3075] DCM(8mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-테트라하이드로푸란-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(70mg, 100.96 μmol, 1당량)의 교반된 용액에 $ZnBr_2$ (2.27g, 10.10mmol, 100당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.35)는 하나의 주요 신규 지점이 검측됨을 지시하였다. MeOH(30mL)를 반응 혼합물 내로 가하고 물(50mL)로 희석하며 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH를 8 내지 9로 조정하고, EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(염기성 조건; 컬럼: Gemini 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 55% 내지 75%, 8분)에 의해 재정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-테트라하이드로푸란-2-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(5.91mg, 12.85 μmol, 12.7% 수율, 96.2% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3076] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.85 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 443.2 $[M+H]^+$.

[3077] **실시예 177**

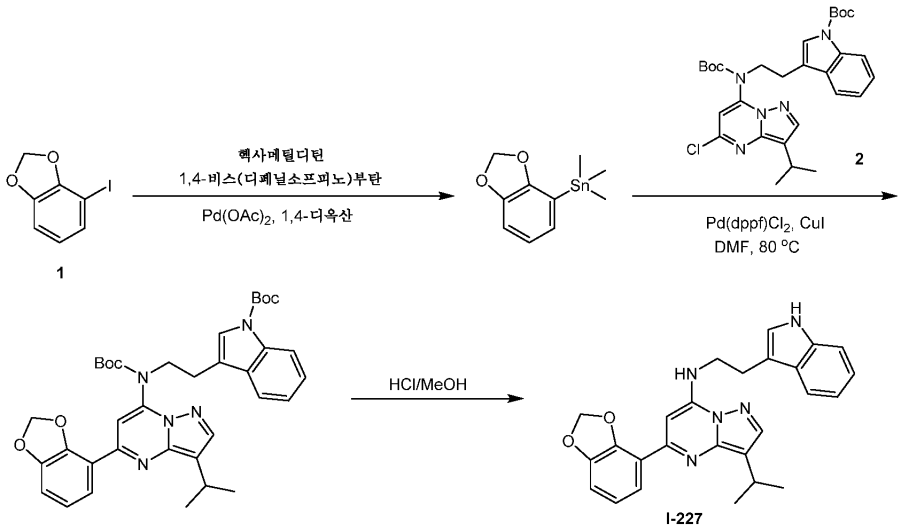
[3078] **I-227의 합성**



I-227

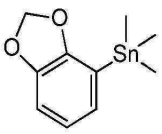
[3079]

[3080] **합성 반응식:**



[3081]

[3082] 단계 1: **1,3-벤조디옥솔-4-일(트리메틸)스타난**



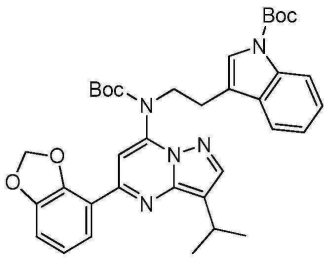
[3083]

[3084] 1,4-디옥산(5mL) 중의 4-요오도-1,3-벤조디옥솔(100mg, 403.20μmol, 1당량)의 용액에 트리메틸(트리메틸스타닐)스타난(132.10mg, 403.20μmol, 83.61μL, 1당량) 및 4-디페닐포스파닐부틸(디페닐)포스판(17.20mg, 40.32μmol, 0.1당량)을 가하고 N_2로 15분 동안 퍼징하였다. $Pd(OAc)_2$(9.05mg, 40.32μmol, 0.1당량)를 가하고 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.44)는 비교적 낮은 극성을 갖는 하나의 주요한 신규 지점이 검측되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.44)에 의해 정제하여 생성물 1,3-벤조디옥솔-4-일(트리메틸)스타난(80mg, 252.70μmol, 62.7% 수율, 90.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

[3085] ppm 6.88-6.76 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 0.42-0.26 (s, 9H).

[3086] 단계 2: **3급-부틸 3-[2-[[5-(1,3-벤조디옥솔-4-일)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



[3087]

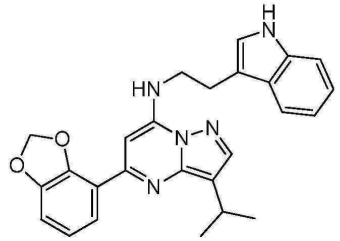
[3088] DMF(5mL) 중의 1,3-벤조디옥솔-4-일(트리메틸)스타난(50mg, 157.94μmol, 1당량) 및 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(75.06mg, 134.25μmol, 0.85당량)의 용액을 N_2로 25분 동안 퍼징하였다. $Pd(dppf)Cl_2$(10.98mg, 15.00μmol, 0.095당량) 및 CuI(2.86mg, 15.00μmol, 0.095당량)를 가하고 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축 시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f =

0.46)에 의해 정제하여 생성물 3급-부틸 3-[2-[[5-(1,3-벤조디옥솔-4-일)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(80mg, 106.42μmol, 67.4% 수율, 85.1% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.09-6.04 (m, 2H), 4.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.36 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 640.4 $[M+H]^+$.

[3089]

[3090] 단계 3: **5-(1,3-벤조디옥솔-4-일)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-227)**



[3091]

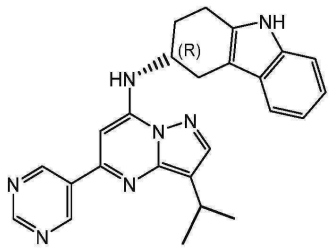
[3092] HCl/MeOH(4M, 5mL, 187.94당량) 중의 3급-부틸 3-[2-[[5-(1,3-벤조디옥솔-4-일)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-3급-부톡시카보닐-아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(80mg, 106.42μmol, 1당량)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소비되지 않았음을 보여주었다. 혼합물을 25℃에서 또 다른 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 9분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(1,3-벤조디옥솔-4-일)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(47.73mg, 100.08μmol, 94.0% 수율, 99.8% 순도, HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 440.3 $[M+H]^+$.

[3093]

[3094] **실시예 178**

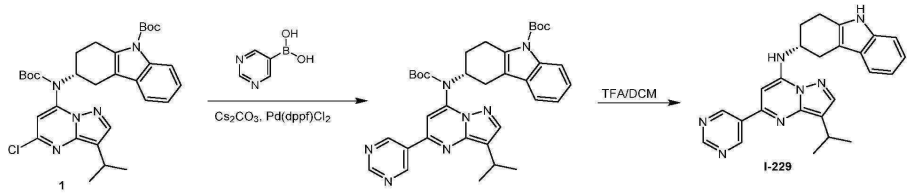
[3095] **I-229의 합성**



I-229

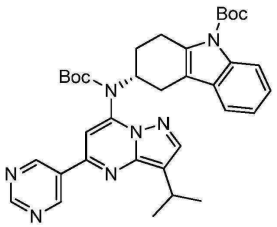
[3096]

[3097] **합성 반응식:**



[3098]

[3099] 단계 1: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**



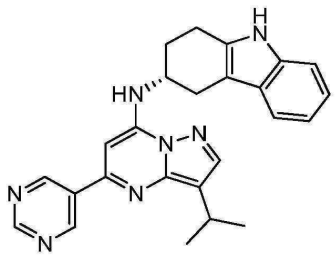
[3100]

[3101] 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(200mg, 316.66 μmol, 1당량), 피리미딘-5-일보론산(47.08mg, 379.99 μmol, 1.2당량), Cs_2CO_3 (309.52mg, 949.98 μmol, 3당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(23.17mg, 31.67 μmol, 0.1당량)을 1,4-디옥산(6mL) 및 H_2O(2mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파(2bar) 하에 가열하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 포화 $NaHCO_3$(10mL)를 가하고, EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(180mg, 288.58 μmol, 91.1% 수율, 100.0% 순도)를 황색 검으로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.30 (s, 9H);
ES-LCMS *m/z* 624.4 $[M+H]^+$.

[3102]

[3103] 단계 2: **(3*R*)-*N*-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-229)**



[3104]

[3105] DCM(5mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(180mg, 288.58 μmol, 1당량)의 용액에 TFA(1mL)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고, 혼합물을 N_2 대기 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 9분)에 의해 정제하여 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%:

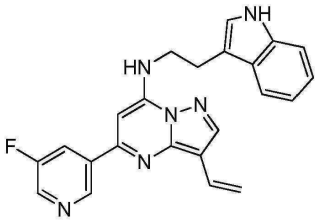
56% 내지 86%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(12mg, 28.33 μmol, 9.8% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.47 (m, J = 8.6 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 424.2 $[M+H]^+$.

[3106]

[3107] **실시예 179**

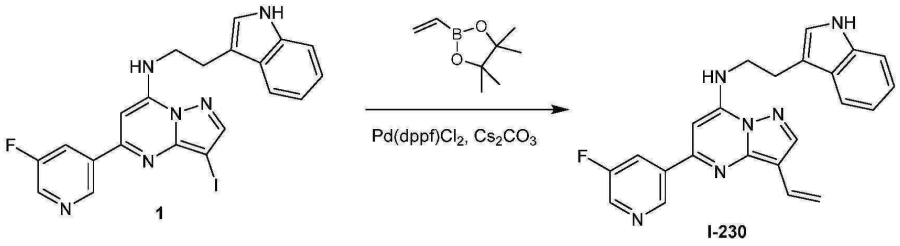
[3108] **I-230의 합성**



I-230

[3109]

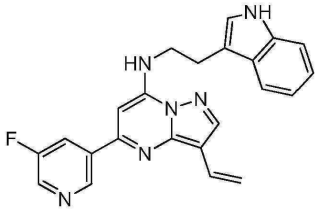
[3110] **합성 반응식:**



1 **I-230**

[3111]

[3112] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-비닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-230)**



[3113]

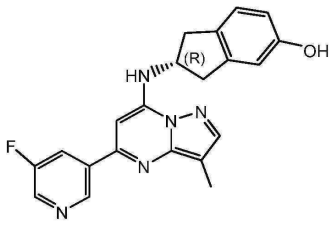
[3114] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1.5mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(55mg, 109.71 μmol, 1당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(50.69mg, 329.14 μmol, 55.83 μL, 3당량), Cs_2CO_3(178.74mg, 548.57 μmol, 5당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(40.14mg, 54.86 μmol, 0.5당량)의 혼합물을 N_2로 2분 동안 버블링하고 밀봉하였다. 반응 혼합물을 마이크로파(2bar) 하에 120℃에서 2시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.23)에 의해 정제한 다음, 분취용 HPLC(컬럼: Gemini 150*25 5u; 이동상: [물(0.05% 암모니아 하이드록사이드 v/v)-ACN]; B%: 60% 내지 90%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-비닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(15.4mg, 38.65 μmol, 35.2% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 1.6, 17.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 399.2 $[M+H]^+$.

[3115]

[3116] **실시예 180**

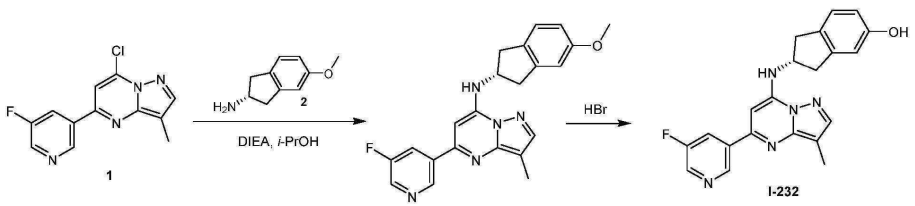
[3117] **I-232의 합성**



I-232

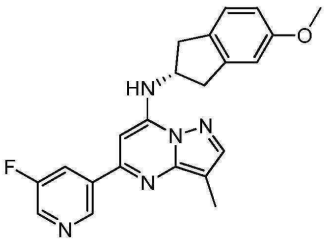
[3118]

[3119] **합성 반응식:**



[3120]

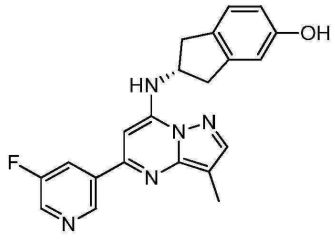
[3121] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**



[3122]

[3123] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 190.35 μmol, 1당량), (2*R*)-5-메톡시인단-2-아민(38.01mg, 190.35 μmol, 1당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(73.80mg, 571.06 μmol, 99.47 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켜 미정제 화합물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(70mg, 130.90 μmol, 68.8% 수율, 72.8% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; ES-LCMS m/z 390.2$[M+H]^+$.

[3124] 단계 2: **(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(I-232)**



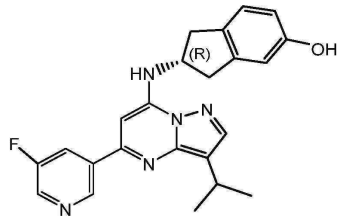
[3125]

[3126] HBr 용액(7.45g, 55.25mmol, 5mL, 60%, 422.06당량) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(70mg, 130.90μmol, 1당량)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 6분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 (2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(17.22mg, 38.27μmol, 29.2% 수율, 99.6% 순도, 2HCl, ee = 98.2%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3127] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (td, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 376.1 $[M+H]^+$.

[3128] **실시예 181**

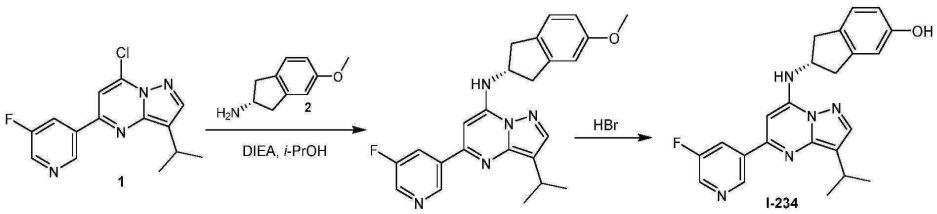
[3129] **I-234의 합성**



I-234

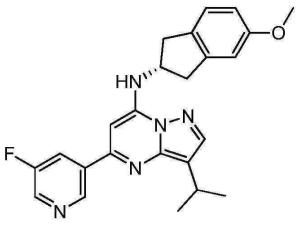
[3130]

[3131] **합성 반응식:**



[3132]

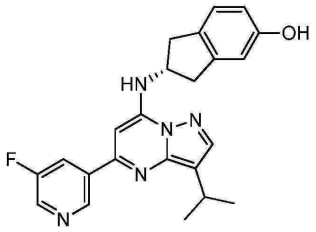
[3133] 단계 1: **5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민**



[3134]

[3135] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘(50mg, 154.79μmol, 1당량), (2*R*)-5-메톡시인단-2-아민(27.79mg, 170.27μmol, 1.1당량)의 혼합물에 DIEA(60.01mg, 464.36μmol, 80.88μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 생성물 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 102.65μmol, 66.3% 수율, 71.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ES-LCMS *m/z* 418.2$[M+H]^+$.

[3136] 단계 2: **(2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(I-234)**



[3137]

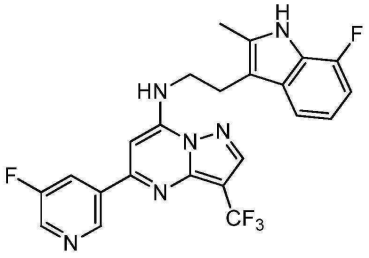
[3138] HBr 용액(5.29g, 39.22mmol, 3.55mL, 60%, 384.39당량) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-*N*-[(2*R*)-5-메톡시인단-2-일]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(60mg, 102.04μmol, 1당량)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 9분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 (2*R*)-2-[[5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]인단-5-올(13.92mg, 31.34μmol, 30.7% 수율, 99.0% 순도, HCl) (97.1% ee)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 404.3 $[M+H]^+$.

[3139]

[3140] **실시예 182**

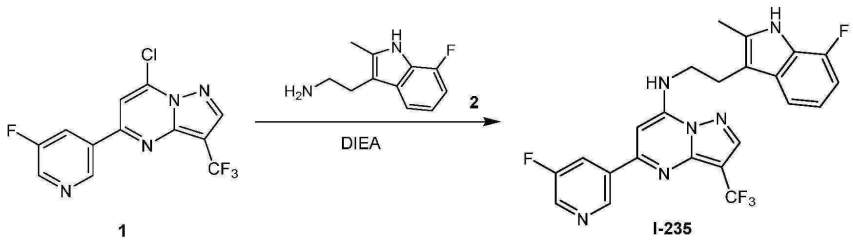
[3141] **I-235의 합성**



I-235

[3142]

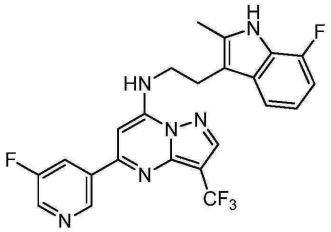
[3143] **합성 반응식:**



1 **I-235**

[3144]

[3145] 단계 1: ***N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-235)**



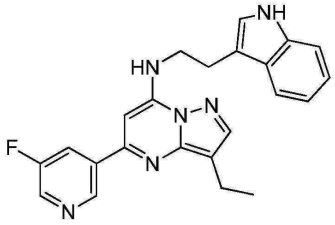
[3146]

[3147] *i*-PrOH(5mL) 중의 7-클로로-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘(30mg, 87.92μmol, 1당량) 및 2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에탄아민(24.15mg, 105.51μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(34.09mg, 263.77μmol, 45.94μL, 3.0당량)를 가하였다. 혼합물을 80℃에서 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(7-플루오로-2-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]-5-(5-플루오로-3-피리딜)-3-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(10.90mg, 19.97μmol, 22.7% 수율, 99.9% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3148] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 (dd, J = 1.3, 2.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (td, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.9, 11.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 473.2 $[M+H]^+$.

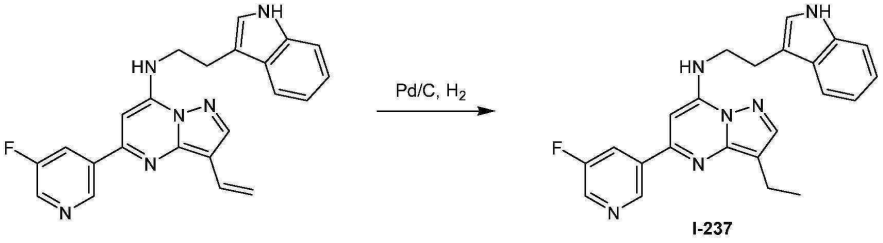
[3149] **실시예 183**

[3150] **I-237의 합성**

[3151] 

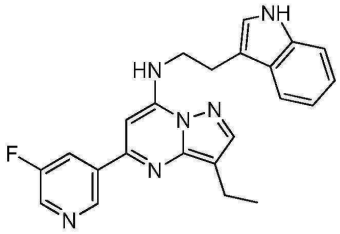
I-237

[3152] **합성 반응식:**

[3153] 

I-237

[3154] 단계 1: **3-에틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(I-237)**

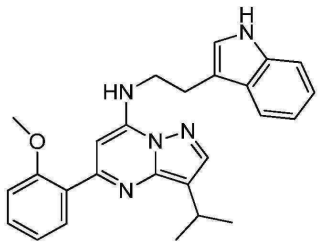
[3155] 

[3156] EtOAc(20mL) 중의 5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-비닐-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(140mg, 196.77μmol, 1당량) 및 Pd/C(50mg, 10% 순도)의 혼합물을 H_2(15psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 3-에틸-5-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(7.13mg, 15.06μmol, 7.7% 수율, 100.0% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3157] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 401.2 $[M+H]^+$.

[3158] **실시예 184**

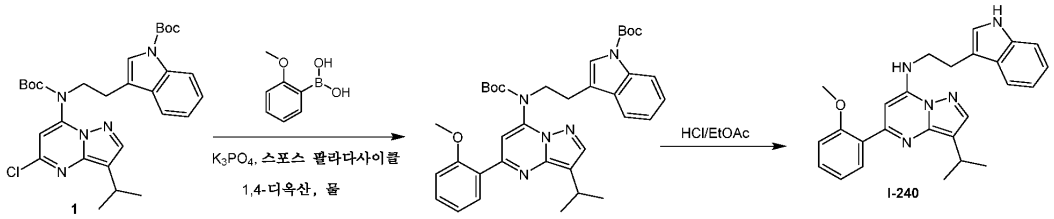
[3159] **I-240의 합성**



I-240

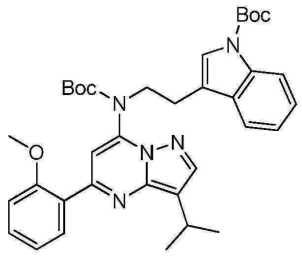
[3160]

[3161] **합성 반응식:**



[3162]

[3163] 단계 1: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[3-이소프로필-5-(2-메톡시페닐)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



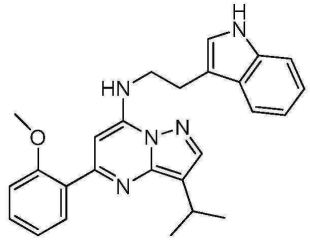
[3164]

[3165] 1,4-디옥산(6mL) 및 물(2mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 178.86μmol, 1당량)의 용액에 (2-메톡시페닐)보론산(81.53mg, 536.57μmol, 3당량), K_3PO_4 (113.89mg, 536.57μmol, 3당량) 및 스포스 팔라다사이클(sphos palladacycle)(13.61mg, 17.89μmol, 0.1당량)을 가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(30mL)을 가하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[3-이소프로필-5-(2-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(200mg, 164.28μmol, 91.8% 수율, 51.4% 순도)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 9H), 1.48-1.45 (m, 6H), 1.37-1.35 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 626.4 $[M+H]^+$.

[3166]

[3167] 단계 2: ***N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-(2-메톡시페닐)피라졸로 [1,5-a] 피리미딘-7-아민(I-240)**



[3168]

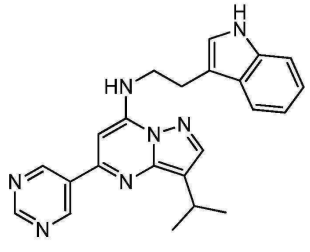
[3169] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[3-이소프로필-5-(2-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(185mg, 151.96μmol, 1당량)의 용액에 TFA(3.08g, 27.01mmol, 2mL, 177.76당량)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 23% 내지 53%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-(2-메톡시페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(27.57mg, 63.69μmol, 41.9% 수율, 98.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 426.2 $[M+H]^+$.

[3170]

[3171] **실시예 185**

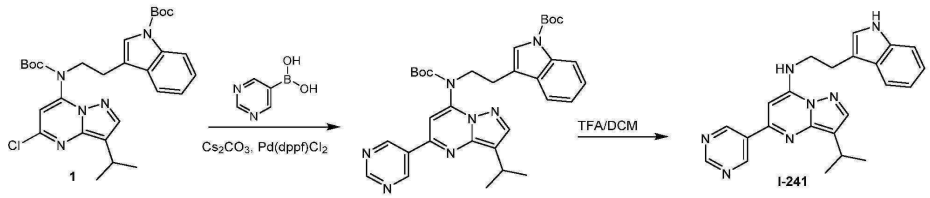
[3172] **I-241의 합성**



I-241

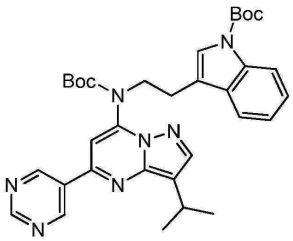
[3173]

[3174] **합성 반응식:**



[3175]

[3176] 단계 1: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



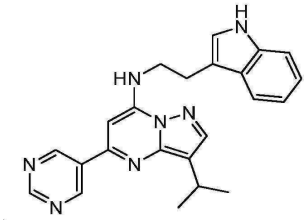
[3177]

[3178] 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일) 아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 178.86μmol, 1당량), 피리미딘-5-일보론산(22.16mg, 178.86μmol, 1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(13.09mg, 17.89μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(174.82mg, 536.57μmol, 3당량)을 H_2O(2mL) 및 1,4-디옥산(6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 포화 $NaHCO_3$(10mL)를 가하고, EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 167.31μmol, 93.5% 수율, 미정제)를 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.23-9.22 (m, 1H), 9.21-9.20 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 598.4 $[M+H]^+$.

[3179]

[3180] 단계 2: ***N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-241)**



[3181]

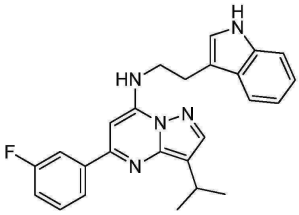
[3182] DCM(7.5mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 167.31μmol, 1당량)의 용액에 TFA(1.5mL)를 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고 N_2 대기 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 *N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-5-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(17.94mg, 34.12μmol, 20.4% 수율, 96.4% 순도, 3HCl)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 398.1 $[M+H]^+$.

[3183]

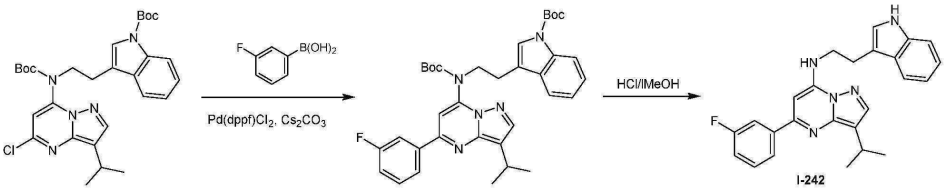
[3184] **실시예 186**

[3185] I-242의 결합



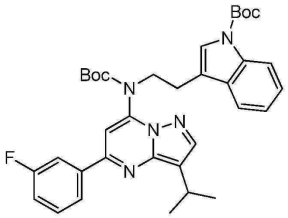
[3186] I-242

[3187] 합성 반응식:



[3188]

[3189] 단계 1: 3급-부틸 *N*-(2-브로모-4,6-디플루오로-페닐)카바메이트



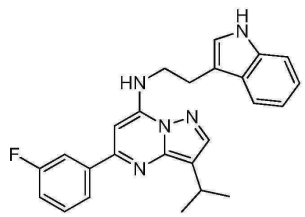
[3190]

[3191] 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 178.86 μmol, 1당량), (3-플루오로페닐)보론산(75.08mg, 536.57 μmol, 3당량), Pd(dppf)Cl_2(13.09mg, 17.89 μmol, 0.1당량), Cs_2CO_3(174.82mg, 536.57 μmol, 3당량) 및 H_2O(2mL)를 1,4-디옥산(6mL) 중에서 마이크로파 튜브 내에 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 수성 $NaHCO_3$(20mL)으로 희석하고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(3-플루오로페닐)-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 97.77 μmol, 54.7% 수율, 60.0% 순도)를 갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.65-6.57 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.50-1.45 (m, 6H), 1.37 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 614.3 $[M+H]^+$.

[3192]

[3193] 단계 2: 5-(3-플루오로페닐)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a] 피리미딘-7-아민(I-242)



[3194]

[3195] HCl/MeOH(4M, 3mL, 153.43당량) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-[5-(3-플루오로페닐)-3-이소프로필-피

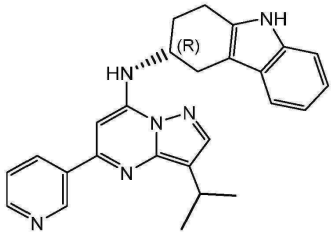
라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(80mg, 78.21μmol, 1당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini C18 250*50mm*10um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 10분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 5-(3-플루오로페닐)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(38.32mg, 76.97μmol, 98.4% 수율, 97.7% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 414.2 $[M+H]^+$.

[3196]

[3197] **실시예 187**

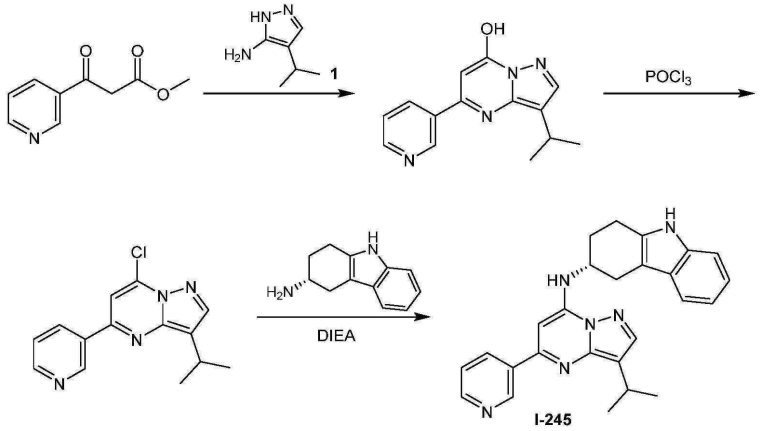
[3198] **I-245의 합성**



I-245

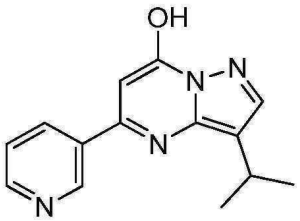
[3199]

[3200] **합성 반응식:**



[3201]

[3202] 단계 1: **3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올**



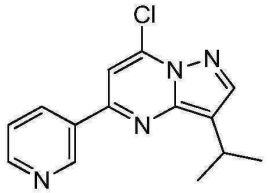
[3203]

[3204] AcOH(20mL) 중의 메틸 3-옥소-3-(3-피리딜)프로파노에이트(440mg, 2.46mmol, 1당량) 및 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(307.39mg, 2.46mmol, 1당량)의 혼합물을 120℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(600mg, 1.60mmol, 65.3% 수율, 미정제, 2HOAC)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

[3205] δ ppm 9.19-9.17 (m, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.27 (td, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.22 (d, J = 2.0 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 255.1 $[M+H]^+$.

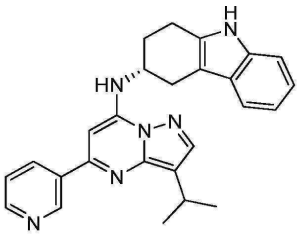
[3206] 단계 2: **7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘**

[3207] 

[3208] $POCl_3$(15mL) 중의 3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-올(600mg, 1.60mmol, 1당량, 2HOAC)의 용액을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 TEA를 사용하여 pH 7 내지 8로 조정하였다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.35) 상에서 정제하여 7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(100mg, 322.66 μmol, 20.1% 수율, 88.0% 순도)을 녹색 고체로서 수득하였다.

[3209] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 8.46 (td, J = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.42 (td, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 273.0 $[M+H]^+$.

[3210] 단계 3: **(3*R*)-*N*-[3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-245)**

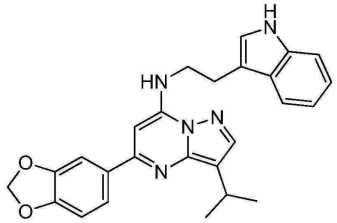
[3211] 

[3212] *i*-PrOH(10mL) 중의 7-클로로-3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘(60mg, 193.60 μmol, 1당량), (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(36.06mg, 193.60 μmol, 1당량) 및 DIEA(75.06mg, 580.79 μmol, 101.16 μL, 3당량)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 42% 내지 70%,7분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[3-이소프로필-5-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(40.65mg, 76.42 μmol, 39.5% 수율, 100.0% 순도, 3HCl)을 적색 고체로서 수득하였다.

[3213] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.17 (J = 8.2 Hz, 1H), 8.97 (J = 5.3 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.41 (td, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), 3.27 (J = 4.9 Hz, 1H), 3.13 (J = 9.7 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 3.1, 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 423.2 $[M+H]^+$.

[3214] **실시예 188**

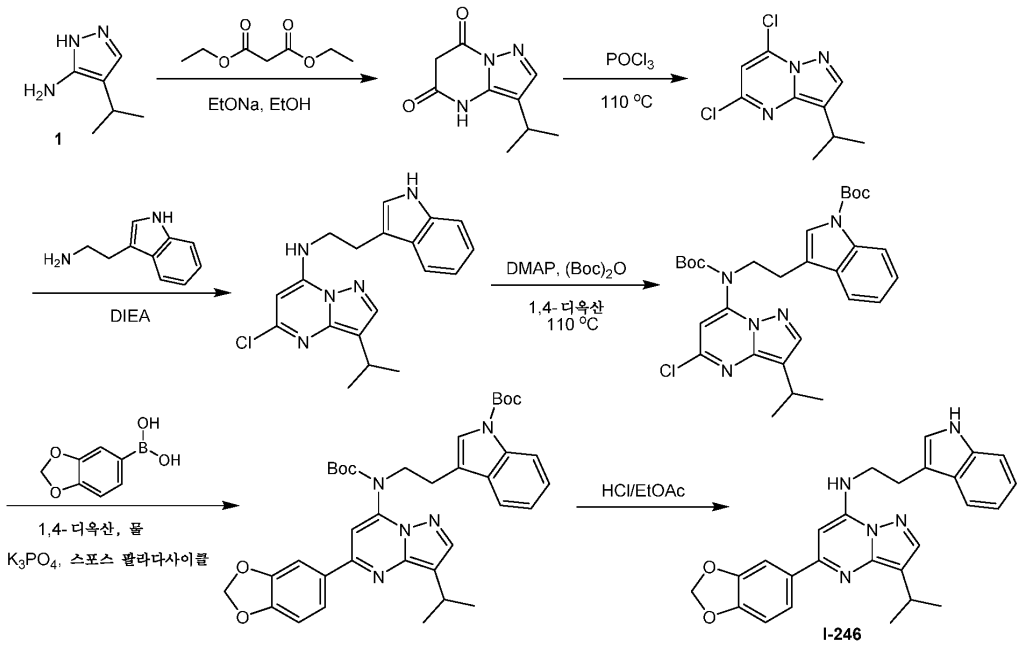
[3215] I-246의 합성



I-246

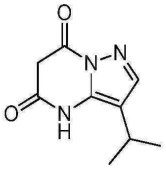
[3216]

[3217] 합성 반응식:



[3218]

[3219] 단계 1: 3-이소프로필-4*H*-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5,7-디온



[3220]

[3221] Na(367.33mg, 15.98mmol, 2당량)를 EtOH(25mL) 내로 가하고, 혼합물을 24℃에서 2시간 동안 교반하였다. 4-이소프로필-1*H*-피라졸-5-아민(1g, 7.99mmol, 1당량) 및 디에틸 프로판디오에이트(1.41g, 8.79mmol, 1.33mL, 1.1당량)를 상기 반응 혼합물 내로 가하고 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 수득된 고체를 EtOH로 세척하고 물(20mL)에 용해시켰다. 이어서, 상기 용액을 빙욕 중에서 농축 염산을 사용하여 pH = 1-2로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하며 감압하에 건조시켜 3-이소프로필-4*H*-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5,7-디온(300mg, 1.55mmol, 19.4% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3222] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80-7.73 (m, 2H), 3.02 (td, J = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 194.2 $[M+H]^+$.

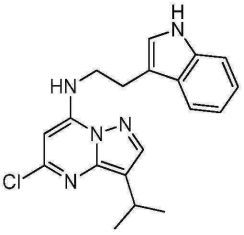
[3223] 단계 2: **5,7-디클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘**

[3224]

[3225] 3-이소프로필-4*H*-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5,7-디온(285mg, 1.48mmol, 1당량)을 $POCl_3$ (20mL) 내로 가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 5/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.30)에 의해 정제하여 5,7-디클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(300mg, 1.30mmol, 88.4% 수율, 100.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3226] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 230.1, 232.1 $[M+H]^+$.

[3227] 단계 3: **5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민**

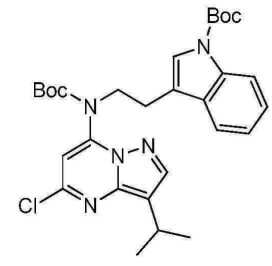


[3228]

[3229] *i*-PrOH(6mL) 중의 5,7-디클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘(200mg, 869.21μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(337.02mg, 2.61mmol, 454.20μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(167.11mg, 1.04mmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC : PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(240mg, 672.83μmol, 77.4% 수율, 99.2% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3230] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.71 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 354.1, 355.1 $[M+H]^+$.

[3231] 단계 4: **3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트**



[3232]

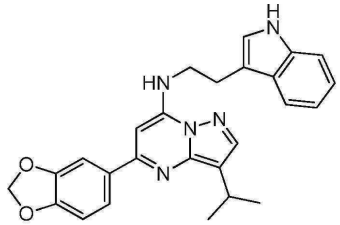
[3233] 1,4-디옥산(6mL) 중의 5-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(120mg, 336.42μmol, 1당량)의 용액에 DMAP(123.30mg, 1.01mmol, 3당량) 및 $(Boc)_2O$(183.56mg, 841.04μmol, 193.22μL, 2.5당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축

시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.75)에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(150mg, 262.33 μmol, 77.9% 수율, 96.9% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.28 (td, J = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 554.3, 556.3 $[M+H]^+$.

[3234]

[3235] 단계 5: **5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(I-246)**



[3236]

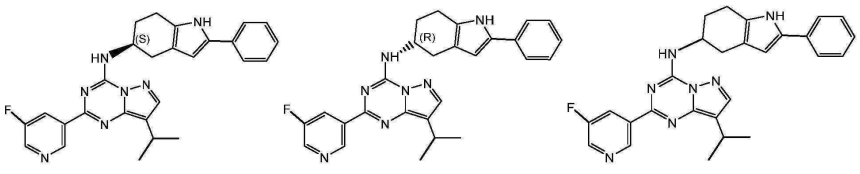
[3237] 1,4-디옥산(6mL) 및 물(2mL) 중의 3급-부틸 3-[2-[3급-부톡시카보닐-(5-클로로-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-일)아미노]에틸]인돌-1-카복실레이트(100mg, 174.88 μmol, 1당량)의 용액에 K_3PO_4(111.37mg, 524.65 μmol, 3당량), 스포스 팔라다사이클(13.30mg, 17.49 μmol, 0.1당량) 및 1,3-벤조디옥솔-5-일보론산(87.06mg, 524.65 μmol, 3당량)을 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징하고 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 DCM(1mL)에 용해시키고 HCl/EtOAc(1mL, 4M)을 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 10% NaOH 수용액에 의해 pH = 2로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL x 3)로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고, 여과액을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 30% 내지 60%, 10분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]-3-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-7-아민(22.10mg, 43.13 μmol, 25.1% 수율, 100.0% 순도, 2 HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 440.2 $[M+H]^+$.

[3238]

[3239] **실시예 189**

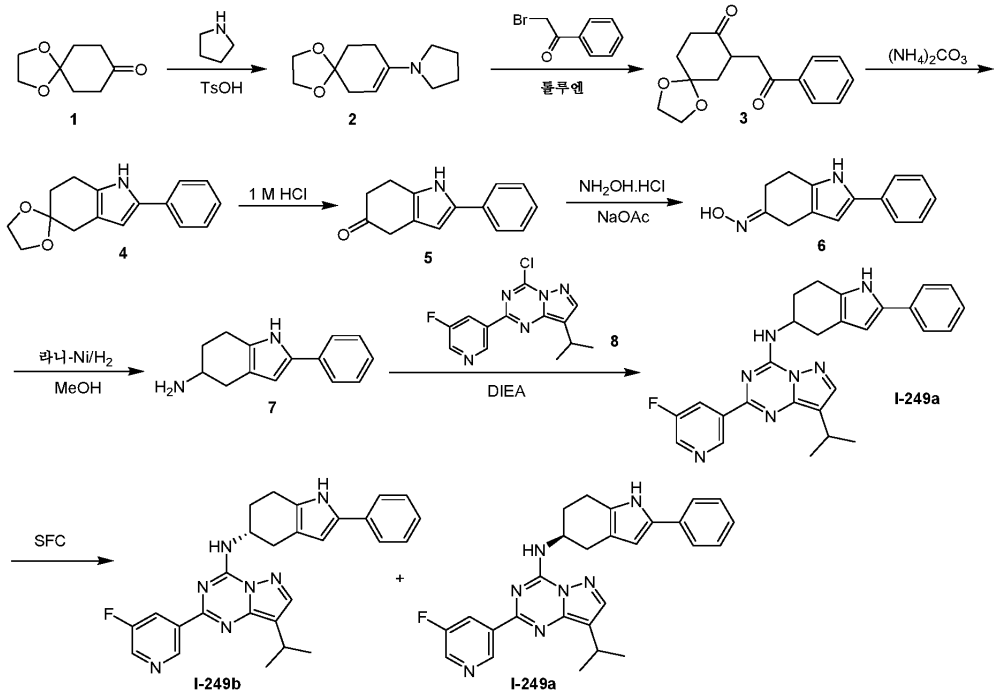
[3240] **I-249a, I-249b 및 I-249c의 합성**



I-249a **I-249b** **I-249c**

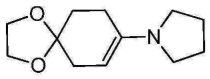
[3241]

[3242] **합성 반응식:**



[3243]

[3244] 단계 1: **1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)피롤리딘**



[3245]

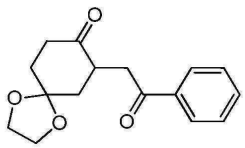
[3246] 톨루엔(200mL) 중의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(18g, 115.25mmol, 1당량), TsOH(198.47mg, 1.15mmol, 0.01당량)의 혼합물에 피롤리딘(12.30g, 172.88mmol, 14.43mL, 1.5당량)을 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일)피롤리딘(24g, 103.21mmol, 89.6% 수율, 90% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

4.17 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.12 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H).

[3247]

[3248] 단계 2: **7-펜아실-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온**



[3249]

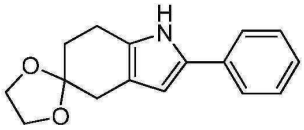
[3250] 톨루엔(200mL) 중의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]dec-7-엔-8-일)피롤리딘(24g, 103.21mmol, 1당량)의 용액을 N_2 대기 하에 가열 환류시키고, 톨루엔(60mL) 중의 2-브로모-1-페닐-에타논(20.54g, 103.21mmol, 1당량)을 서서히 가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 이어서, H_2O(60mL)를 가하고 혼합물을 110℃에서 추가로 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 물(50mL)을 가하고, EtOAc(100mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, Rf =

0.4)에 의해 정제하여 7-펜아실-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(13g, 42.65mmol, 41.3% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01-7.93 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.17-4.06 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 275.1 $[M+H]^+$.

[3251]

[3252] 단계 3: **2'-페닐스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-1,4,6,7-테트라하이드로인돌]**



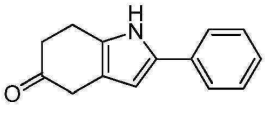
[3253]

[3254] 밀봉된 튜브 내에서 7-펜아실-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(5g, 16.40mmol, 1당량)과 $(NH_4)_2CO_3$ (5.00g, 52.04mmol, 5.56mL, 3.17당량)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물에 물(50mL)을 가하고, EtOAc(100mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(40mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 2'-페닐스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-1,4,6,7-테트라하이드로인돌](4g, 14.10mmol, 86.0% 수율, 90% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07-7.86 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 4H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 256.1 $[M+H]^+$.

[3255]

[3256] 단계 4: **2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온**



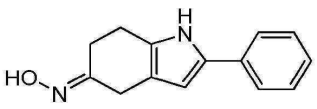
[3257]

[3258] 아세톤(30mL) 중의 2'-페닐스피로[1,3-디옥솔란-2,5'-1,4,6,7-테트라하이드로인돌](3.9g, 13.75mmol, 1당량)의 용액에 HCl(1M, 13.75mL, 1당량)을 가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하고, EtOAc(80mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온(0.7g, 2.32mmol, 16.9% 수율, 70.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 212.1 $[M+H]^+$.

[3259]

[3260] 단계 5: **2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심**



[3261]

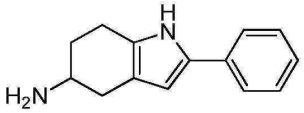
[3262] THF(15mL) 중의 2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온(600mg, 1.99mmol, 1당량)의 용액에 NaOAc(244.64mg,

2.98mmol, 1.5당량) 및 $NH_2OH·HCl$(165.78mg, 2.39mmol, 1.2당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc =1 /1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심(350mg, 1.24mmol, 62.2% 수율, 80% 순도)을 적색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 227.1 $[M+H]^+$.

[3263]

[3264] 단계 6: **2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민**



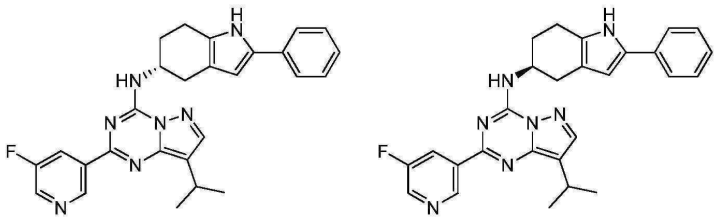
[3265]

[3266] MeOH(6mL) 중의 2-페닐-1,4,6,7-테트라하이드로인돌-5-온 옥심(350mg, 1.24mmol, 1당량)의 용액에 라니-NI(200mg, 2.33mmol, 1.89당량)를 N_2 대기 하에 가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 H_2(15psi) 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(250mg, 942.11μmol, 76.1% 수율, 80% 순도)을 흑갈색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.50-7.46 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 8.9, 14.8 Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 213.2 $[M+H]^+$.

[3267]

[3268] 단계 7: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[(5*R*)-2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-249b) 및2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-*N*-[(5*S*)-2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-249a)**



[3269]

[3270] *i*-PrOH(15mL) 중의 2-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(207.84mg, 783.24μmol, 1.2당량) 및 DIEA(253.07mg, 1.96mmol, 341.07μL, 3당량) 의 용액에 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(200mg, 652.70μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 잔기를 수득하고, 이를 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm*30 mm, 5μm); 이동상: [0.1%NH_3H_2O EtOH]; B%: 40% 내지 40%, 분)에 의해 정제하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크 1을 농축시키고 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25 mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 75% 내지 100%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 에난티오머(18.68mg, 31.16μmol, 4.8% 수율, 96.249% 순도, 3 HCl. SFC: Rt = 5.229분, ee = 95.522%, $[\alpha]^{26.5}_D$ = +24.339($CHCl_3$, c = 0.1015 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (td, J = 2.2, 9.8 Hz, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 4H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 468.3 $[M+H]^+$.

[3271]

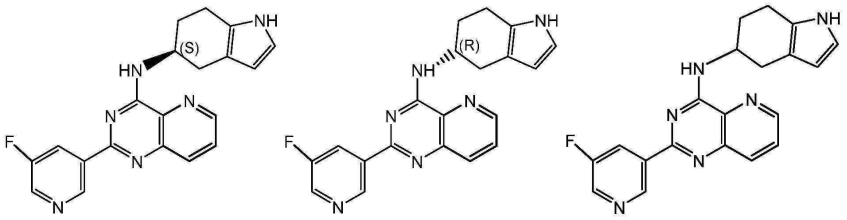
[3272] 피크 2를 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeCN(20mL), 1M HCl 용액(1.2mL) 및 H_2O(40mL)에 용해시킨 다음, 동결건조시켜 나머지 에난티오머(23.41mg, 40.58 μmol, 6.2% 수율, 100% 순도, 3 HCl. SFC: Rt = 6.074분, ee = 100%, $[\alpha]_D^{26.5}$ = -26.002($CHCl_3$, c = 0.1002 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.90 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.23-8.04 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17-7.03 (m, 1H), 6.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 468.3 $[M+H]^+$.

[3273]

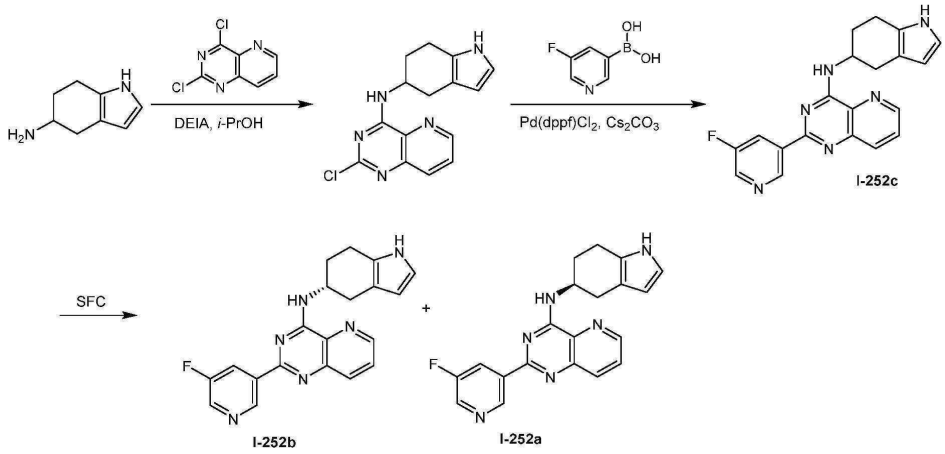
[3274] **실시예 190**

[3275] **I-252a, I-252b 및 I-252c의 합성**



[3276]

[3277] **합성 반응식:**



[3278]

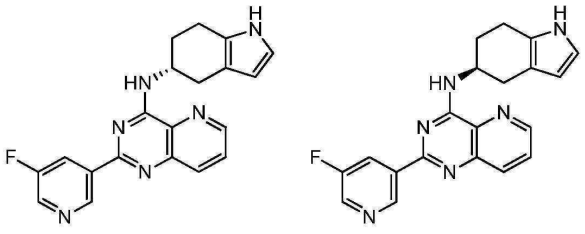
[3279] 단계 1: **2-클로로-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민**

[3280]

[3281] *i*-PrOH(10mL) 중의 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘(150mg, 749.91μmol, 1당량), 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(113.48mg, 749.91μmol, 1당량) 및 DIEA(387.68mg, 3.00mmol, 522.48μL, 4당량)의 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 3/1 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.50)에 의해 정제하여 2-클로로-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(120mg, 397.52μmol, 53.0% 수율, 99.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3282] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (dd, *J* = 1.5, 4.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 5.3, 15.3 Hz, 1H), 2.99-2.45 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 300.1 $[M+H]^+$.

[3283] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(I-252b) 및 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(I-252a)**

[3284] 

[3285] 1,4-디옥산(3mL) 및 H_2O(1mL) 중의 2-클로로-*N*-(4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일)피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(120mg, 397.52μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(168.04mg, 1.19mmol, 3당량), Pd(dppf)Cl_2(29.09mg, 39.75μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(518.08mg, 1.59mmol, 4당량)을 마이크로파 튜브 내에 넣고 N_2 대기로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 1시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.40)에 의해 정제하여 잔기를 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm*30 mm, 5μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 40% 내지 40%)에 의해 분리하여 에난티오머(19.36mg, 52.04μmol, 13.1% 수율, 96.9% 순도, SFC: Rt = 4.040, ee = 100%, 광학 회전도: $[\alpha]^{23.9}_D$ = -8.542($CHCl_3$, c = 0.075 g/100mL))를 적색 고체로서 수득하였다.

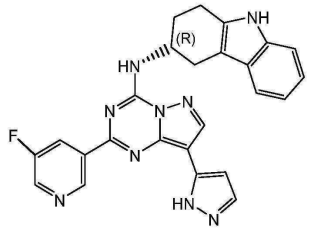
[3286] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.15 (dd, *J* = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 4.9, 15.2 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 3H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 361.2 $[M+H]^+$

[3287] 그리고, 다른 에난티오머(17.54mg, 47.86μmol, 12.0% 수율, 98.3% 순도)를 적색 고체로서 수득하였다(SFC: Rt = 4.941, ee = 100%, 광학 회전도: $[\alpha]^{25.0}_D$ = +10.973($CHCl_3$, c = 0.054g/100mL)).

[3288] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.2, 4.2 Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 2H), 8.16 (dd, *J* = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 5.0, 15.0 Hz, 1H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 361.2 $[M+H]^+$.

[3289] **실시예 191**

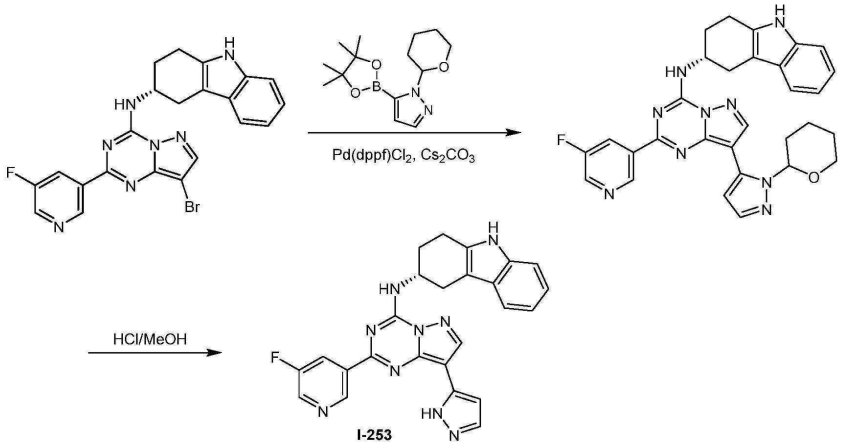
[3290] I-253의 합성



I-253

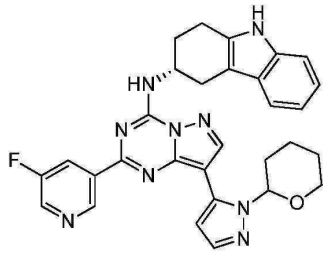
[3291]

[3292] 합성 반응식:



[3293]

[3294] 단계 1: (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민



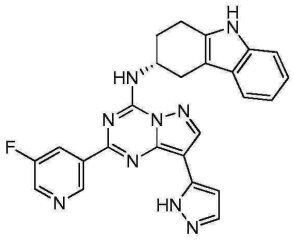
[3295]

[3296] (3*R*)-*N*-[8-브로모-2-(5-플루오로-3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(100mg, 202.79 μmol, 1당량), Cs_2CO_3(66.07mg, 202.79 μmol, 1당량), Pd(dppf)Cl_2(148.39mg, 202.79 μmol, 1당량) 및 1-테트라하이드로피란-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(56.41mg, 202.79 μmol, 1당량)을 1,4-디옥산(6mL) 및 H_2O(2mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 30분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 지시하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EA = 1/0 내지 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(70mg, 122.27 μmol, 60.3% 수율, 96.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.41-9.38 (m, 2H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66-5.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.89 (d, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 4H), 2.23 (br s, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.85-0.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 550.3 $[M+H]^+$.

[3297]

[3298] 단계 2: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(1*H*-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5] 트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-253)**



[3299]

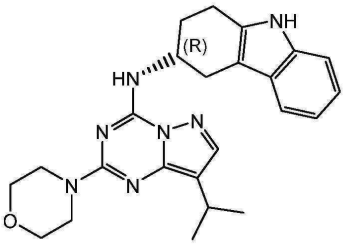
[3300] HCl/MeOH(10mL) 중의 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(2-테트라하이드로피란-2-일피라졸-3-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(70mg, 122.27 μmol, 1당량)의 용액을 15℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 7 내지 8이 될 때까지 $NaHCO_3$ 수용액으로 염기성화하고, EtOAc(50mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 53% 내지 83%, 8분)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(1*H*-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(19.45mg, 33.83 μmol, 27.7% 수율, 100.0% 순도, 3HCl, $[\alpha]_D^{26.4}$ = +13.329(MeOH, c = 0.098 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.29-9.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.89-4.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.17-3.12 (m, J = 5.5, 14.8 Hz, 1H), 3.04-2.88 (m, 3H), 2.24-2.23 (d, J = 3.7 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 466.2 $[M+H]^+$.

[3301]

[3302] **실시예 192**

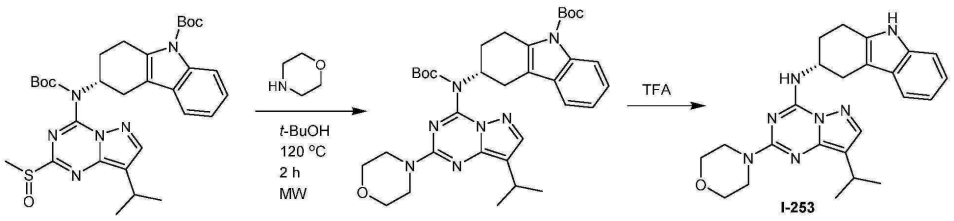
[3303] **I-254의 합성**



I-254

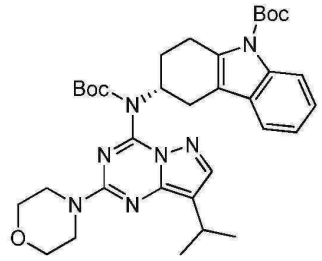
[3304]

[3305] **합성 반응식:**



[3306]

[3307] 단계 1: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**



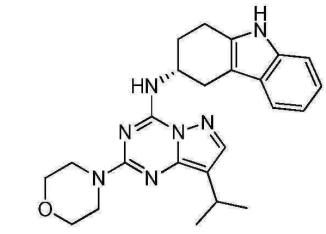
[3308]

[3309] *t*-BuOH(4mL) 중의 3급-부틸-(3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설피닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(100mg, 156.06μmol, 1당량) 및 모르폴린(40.79mg, 468.17μmol, 41.20μL, 3당량)을 마이크로파 튜브 내에 넣고 N_2로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(100mg, 142.46μmol, 91.3% 수율, 90% 순도)를 황색 오일로 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 6.7, 13.9 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.79-3.74 (m, 8H), 3.23 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.15-3.07 (m, 3H), 2.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 632.3 $[M+H]^+$.

[3310]

[3311] 단계 2: **(3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-254)**



[3312]

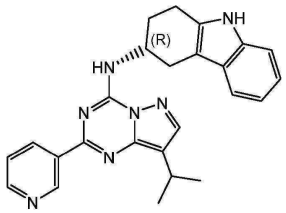
[3313] DCM(4mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(100mg, 142.46μmol, 1당량)의 용액에 TFA(1.54g, 13.51mmol, 1mL, 94.81당량)를 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25 mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80% ,8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-모르폴리노-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(28.19mg, 59.32μmol, 41.6% 수율,

98.5% 순도, HCl, $[\alpha]^{24.7}_{D}$ = +84.327, MeOH, c = 0.074 g/100mL)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3314] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 432.3 $[M+H]^+$.

[3315] **실시예 193**

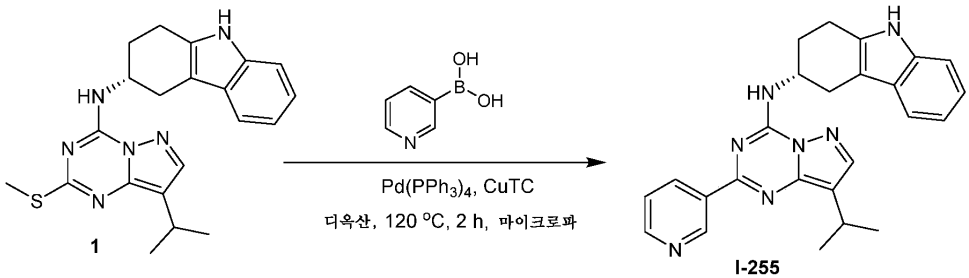
[3316] **I-255의 합성**



I-255

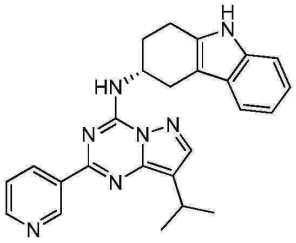
[3317]

[3318] **합성 반응식:**



[3319]

[3320] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[8-이소프로필-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-255)**



[3321]

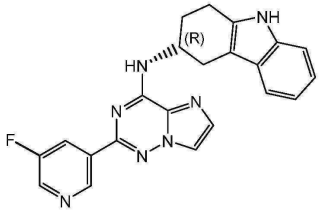
[3322] 1,4-디옥산(3mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(100mg, 242.03μmol, 1당량), 3-피리딜보론산(89.25mg, 726.08μmol, 3당량), $Pd(PPh_3)_4$(27.97mg, 24.20μmol, 0.1당량) 및 티오펜-2-카보닐옥시구리(138.46mg, 726.08μmol, 3당량)를 마이크로파 튜브 내에 넣고 N_2로 1분동안 퍼징하였다. 상기 밀봉된 튜브를 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 35% 내지 65%, 8분)에 의해 2회 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[8-이소프로필-2-(3-피리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(28.39mg, 56.08μmol, 23.2% 수율, 98.1% 순도, 2 HCl, $[\alpha]^{25.1}_{D}$ = +34.261(MeOH, c = 0.071 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.13-2.90 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 424.3 $[M+H]^+$.

[3323]

[3324] **실시예 194**

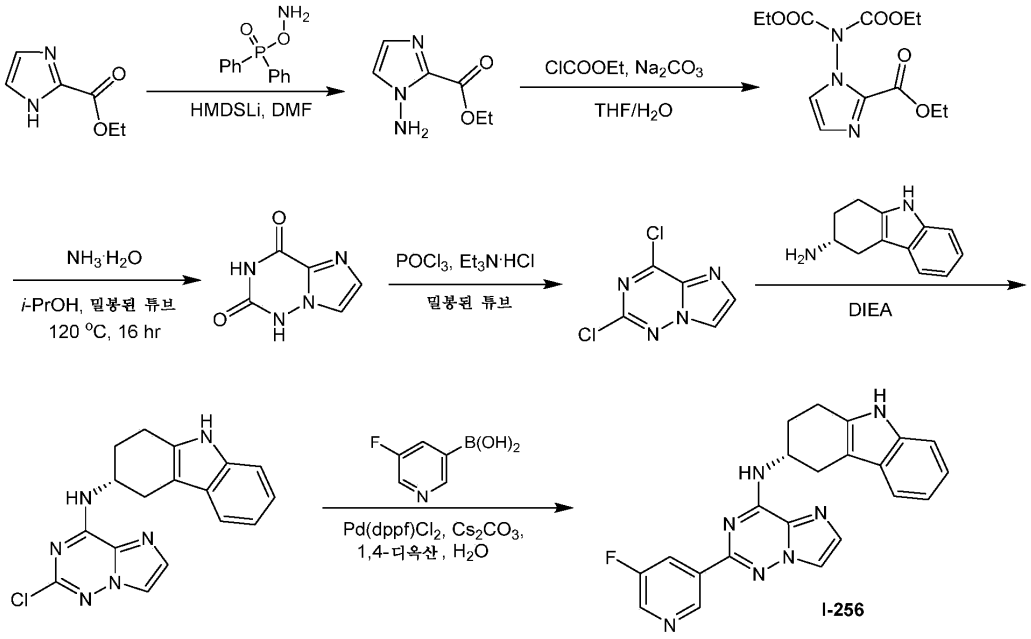
[3325] **I-256의 합성**



I-256

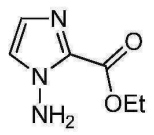
[3326]

[3327] **합성 반응식:**



[3328]

[3329] 단계 1: **에틸 1-아미노이미다졸-2-카복실레이트**



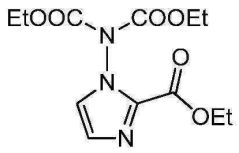
[3330]

[3331] -10℃로 냉각된 DMF(80mL) 중의 에틸 1*H*-이미다졸-2-카복실레이트(1g, 7.14mmol, 1당량)의 용액에 LiHMDS(1M, 7.85mL, 1.1당량)를 가하였다. 혼합물을 -10℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 *N*-디페닐포스포릴하이드록실아민(1.83g, 7.85mmol, 1.1당량)을 가하였다. 혼합물을 15℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -10℃에서 포화 NH_4Cl 수용액(50mL)으로 켄칭시켰다. 혼합물을 농축시키고, 상기 잔기에 EtOAc(100mL)를 가하였다. 여과 후, EtOAc(50mL x 3)로 세척하고, 여과액을 농축시켜 에틸 1-아미노이미다졸-2-카복실레이트(3g, 미정제)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36-1.33 (m, 3H); ES-LCMS m/z 156.0 $[M+H]^+$.

[3332]

[3333] 단계 2: **에틸 1-[비스(에톡시카보닐)아미노]이미다졸-2-카복실레이트**



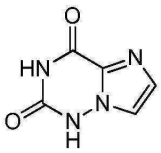
[3334]

[3335] THF(80mL) 및 H_2O(80mL) 중의 에틸 1-아미노이미다졸-2-카복실레이트(5.3g, 17.08mmol, 1당량)의 용액에 Na_2CO_3(12.67g, 119.56mmol, 7당량) 및 에틸 카보노클로리데이트(8.47g, 78.05mmol, 7.43mL, 4.57당량)를 가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O(100mL)를 가하고 EtOAc(100mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6) 상에서 정제하여 에틸 1-[비스(에톡시카보닐)아미노]이미다졸-2-카복실레이트(2.69g, 6.29mmol, 36.8% 수율, 70% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 4H), 4.19-4.08 (m, 2H), 1.39 (td, J = 7.3, 16.3 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 300.1 $[M+H]^+$.

[3336]

[3337] 단계 3: **1*H*-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-2,4-디온**



[3338]

[3339] *i*-PrOH(20mL) 중의 에틸 1-[비스(에톡시카보닐)아미노]이미다졸-2-카복실레이트(2.1g, 4.91mmol, 1당량) 및 $NH_3{\cdot}H_2O$(97.50g, 778.99mmol, 107.14mL, 158.59당량)의 용액을 밀봉된 튜브 중에서 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 잔기에 PE/MeOH(10/1, 50mL)를 가하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 여과 후, PE/MeOH(10/1, 15mL)로 세척하고, 여과 케이크를 진공에서 건조시켰다. 상기 미정제 생성물(1g)을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1 내지 1/2, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 1*H*-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-2,4-디온(0.9g, 96.4% 수율, 80.0% 순도)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H).

[3340]

[3341] 단계 4: **2,4-디클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진**

[3342]

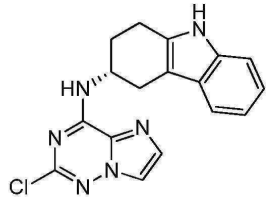
[3343] 1*H*-이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-2,4-디온(500mg, 2.63mmol, 1당량), *N*,*N*-디에틸에탄아민, 하이드로클로라이드(723.95mg, 5.26mmol, 2당량) 및 $POCl_3$(87.18g, 568.57mmol, 52.84mL, 216.21당량)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔기에 DCM(30mL)을 가하였다. 혼합물을 빙냉수(50mL)에 붓고 DCM(30mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 2,4-디클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진(400mg, 1.27mmol, 48.3% 수율, 60%

순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 189.2, 191.1 $[M+H]^+$.

[3344]

[3345] 단계 5: **(3*R*)-*N*-(2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



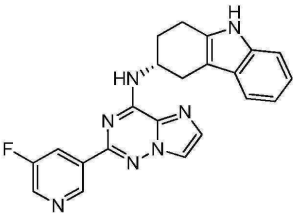
[3346]

[3347] CH_3CN(15mL) 중의 2,4-디클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진(400mg, 1.27mmol, 1당량), DIEA(492.34mg, 3.81mmol, 663.53μL, 3당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(236.51mg, 1.27mmol, 1당량)의 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5/1 내지 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4) 상에서 정제하여 (3*R*)-*N*-(2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(220mg, 636.38μmol, 50.1% 수율, 98.0% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 4.9, 15.7 Hz, 1H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.29-2.17 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 339.1 $[M+H]^+$.

[3348]

[3349] 단계 6: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-256)**



[3350]

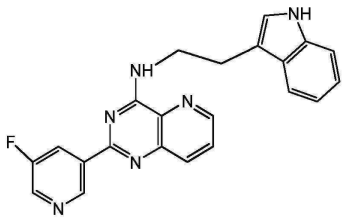
[3351] 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(0.5mL) 중의 (3*R*)-*N*-(2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(100mg, 289.26μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(81.52mg, 578.52μmol, 2당량), Cs_2CO_3(282.74mg, 867.78μmol, 3당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(21.17mg, 28.93μmol, 0.1당량)의 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 여과한 후, 여과액을 농축시켰다. 잔기를 분취용 TLC(PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60.97mg, 152.65μmol, 52.8% 수율, 100% 순도, $[\alpha]^{26.9}_D$ = + 9.272 (MeOH, c = 0.101 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (td, *J* = 2.1, 9.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.97 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J* = 7.2, 15.3 Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 399.9 $[M+H]^+$.

[3352]

[3353] **실시예 195**

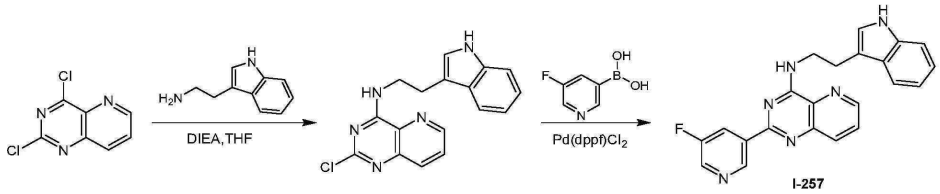
[3354] **I-257의 합성**



I-257

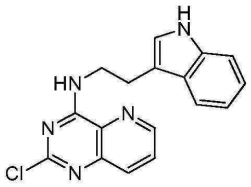
[3355]

[3356] **합성 반응식:**



[3357]

[3358] 단계 1: **2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민**



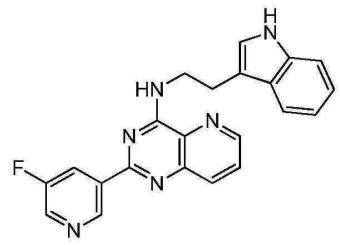
[3359]

[3360] THF(3mL) 중의 2,4-디클로로피리도[3,2-d]피리미딘(100mg, 499.94μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(193.84mg, 1.50mmol, 261.24μL, 3당량) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)에탄아민(88.11mg, 549.93μmol, 1.1당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(90mg, 271.57μmol, 54.3% 수율, 97.7% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (dd, J = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 4.3, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 324.1 $[M+H]^+$.

[3361]

[3362] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(I-257)**



[3363]

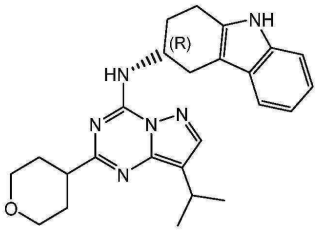
[3364] 2-클로로-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(50mg, 150.87μmol, 1당량), (5-플루오로-3-피리딜)보론산(25.51mg, 181.05μmol, 1.2당량), $Pd(dppf)Cl_2$(11.04mg, 15.09μmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(147.47mg, 452.62μmol, 3당량)을 1,4-디옥산(2mL) 및 H_2O(1mL) 중에서 마이크로파 튜브 내로 넣었다. 상기 밀봉된 튜브를 110℃에서 0.5시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고

EtOAc(10mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-*N*-[2-(1*H*-인돌-3-일)에틸]피리도[3,2-d]피리미딘-4-아민(24.02mg, 51.42μmol, 34.1% 수율, 97.9% 순도, 2HCl)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3365] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.03 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 4.3, 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 4.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 385.2 $[M+H]^+$.

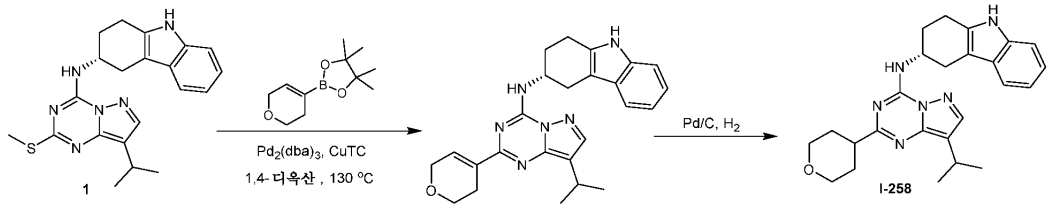
[3366] **실시예 196**

[3367] **I-258의 합성**



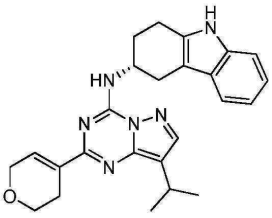
[3368]

[3369] **합성 반응식:**



[3370]

[3371] 단계 1: **(3*R*)-*N*-[2-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



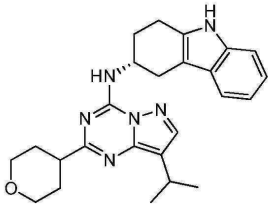
[3372]

[3373] 1,4-디옥산(15mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(300mg, 703.15μmol, 1당량) 및 2-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(443.15mg, 2.11mmol, 3당량)의 교반된 용액을 탈기시키고 N_2로 퍼징한 다음, 티오펜-2-카보닐옥시구리(268.17mg, 1.41mmol, 2당량) 및 $Pd_2(dba)_3$(64.39mg, 70.31μmol, 0.1당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 100/1 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 (3*R*)-*N*-[2-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(60mg, 127.97μmol, 18.2% 수율, 91.4% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 8.9, 15.0 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 429.3 $[M+H]^+$.

[3374]

[3375] 단계 2: **(3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-테트라하이드로피란-4-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-258)**



[3376]

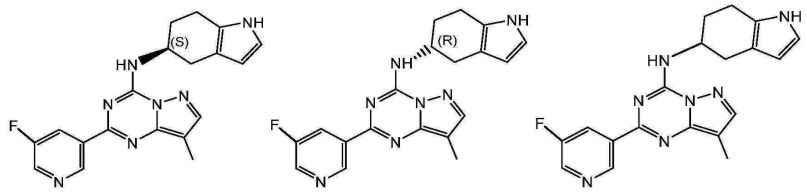
[3377] MeOH(20mL) 중의 (3*R*)-*N*-[2-(3,6-디하이드로-2*H*-피란-4-일)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(55mg, 117.31 μmol, 1당량)의 교반된 용액에 Pd/C(0.1g, 10중량%)을 가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 H_2 대기(15psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(HCl 조건; 컬럼: Agela ASB 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 55% 내지 85%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-테트라하이드로피란-4-일-피라졸로[1,5-*a*][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(16.60mg, 36.74 μmol, 31.3% 수율, 95.3% 순도, $[\alpha]^{25.0}_D$ = +9.739(MeOH, c = 0.098 g/100mL))을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 2.0, 11.5 Hz, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.10-2.88 (m, 4H), 2.39-2.20 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 431.3 $[M+H]^+$.

[3378]

[3379] **실시예 197**

[3380] **I-259a, I-259b 및 I-259c의 합성**

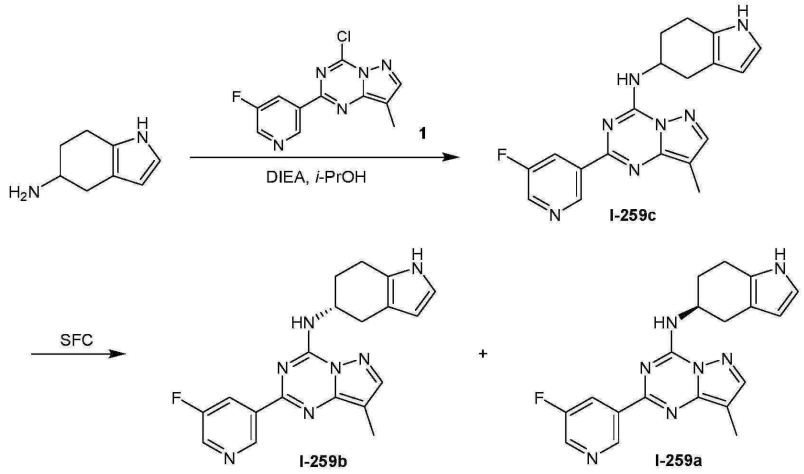


[3381]

I-259a **I-259b** **I-259c**

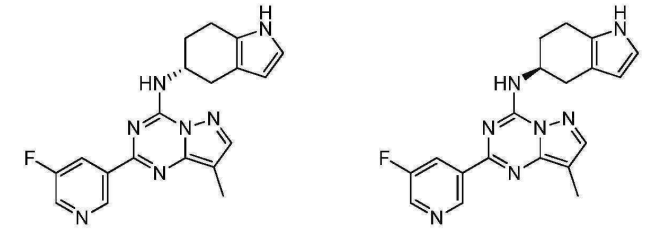
[3382]

[3383] **합성 반응식:**



[3384]

[3385] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-*N*-[(5*R*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-259b) 및 2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-*N*-[(5*S*)-4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-일]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-아민(I-259a)**



[3386]

[3387] *i*-PrOH(3mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-메틸-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(100mg, 379.28μmol, 1당량), 4,5,6,7-테트라하이드로-1*H*-인돌-5-아민(56.82mg, 417.21μmol, 1.1당량) 및 DIEA(147.06mg, 1.14mmol, 198.19μL, 3당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.60)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm,10um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O/IPA]; B%: 40% 내지 40%)에 의해 분리하여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크 1을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeCN(20mL) 및 H_2O(40mL) 중에 용해시키고 동결건조시켜 에난티오머(20.50mg, 56.41μmol, 14.9% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 1.488, ee = 100%, $[\alpha]_D^{26.1}$ = - 32.731($CHCl_3$, c = 0.108 g/100mL))를 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm
9.51 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.72 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 4.8, 15.2 Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (dq, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$.

[3388]

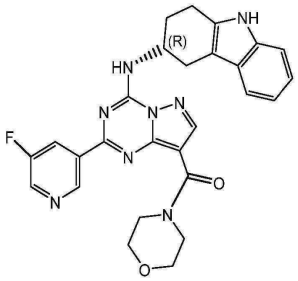
[3389] 피크 2를 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 MeCN(20mL) 및 H_2O(40mL)에 용해시키고 동결건조시켜 나머지 에난티오머(19.32mg, 53.17μmol, 14.0% 수율, 100.0% 순도, SFC: R_t = 1.691, ee = 100%, $[\alpha]_D^{26.0}$ = + 10.595($CHCl_3$, c = 0.102 g/100mL))를 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.87-2.73 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$.

[3390]

[3391] **실시예 198**

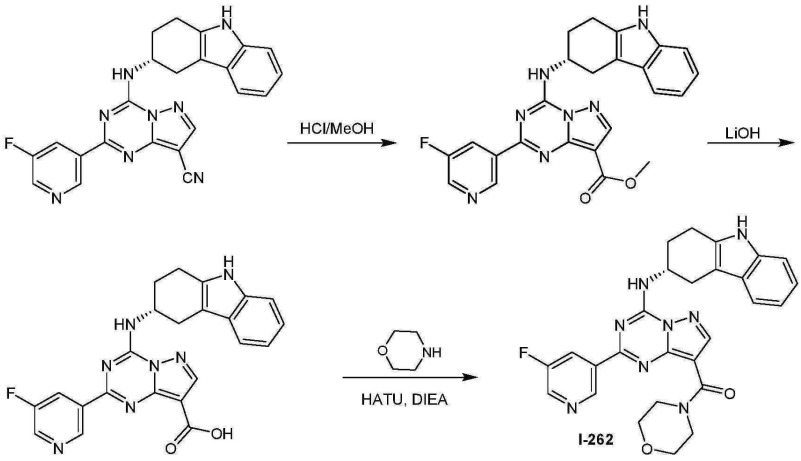
[3392] **I-262의 합성**



I-262

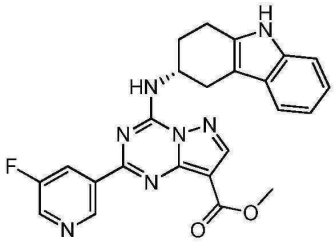
[3393]

[3394] **합성 반응식:**



[3395]

[3396] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실레이트**



[3397]

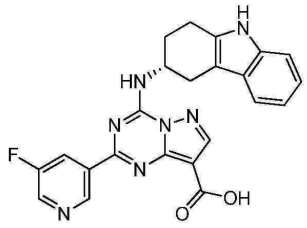
[3398] HCl/MeOH(4M, 10mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카보니트릴(200mg, 335.51μmol, 1당량)의 용액을 70℃에서 12시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 물(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고, 수성 $NaHCO_3$에 의해 pH를 9로 조정하고 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용

TLC(PE/EtOAc = 1/2, TLC: PE/EtOAc = 1/2, R_f = 0.53)에 의해 정제하여 메틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실레이트(50mg, 96.84 μmol, 28.8% 수율, 88.6% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.57 (br s, 1H), 8.67-8.48 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.39 (dd, *J* = 4.8, 15.3 Hz, 1H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 458.2 $[M+H]^+$.

[3399]

[3400] 단계 2: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실산**



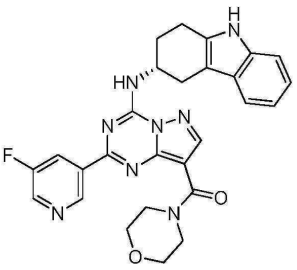
[3401]

[3402] THF(2mL), MeOH(2mL) 및 H_2O(1mL) 중의 메틸 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실레이트(140mg, 306.04 μmol, 1당량)의 용액에 LiOH(73.29mg, 3.06mmol, 10당량)을 가하고 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 2N HCl 수용액에 의해 용액의 pH를 6으로 조정하고 농축시켜 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실산(120mg, 187.00 μmol, 61.1% 수율, 69.1% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.69 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.08-6.89 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-2.88 (m, 3H), 2.53-2.08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 444.1 $[M+H]^+$.

[3403]

[3404] 단계 3: **[2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]-모르폴리노-메타논(I-262)**



[3405]

[3406] DMF(2mL) 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복실산(50mg, 77.91 μmol, 1당량), 모르폴린(20.36mg, 233.74 μmol, 20.57 μL, 3당량)의 용액에 HATU(35.55mg, 93.50 μmol, 1.2당량) 및 TEA(23.65mg, 233.74 μmol, 32.53 μL, 3당량)를 가하였다. 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: DuraShell 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 32% 내지 62%, 7분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 [2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-일]-모르폴리노-메타논(15.18mg, 25.93 μmol, 33.2% 수율, 100% 순도, 2HCl, $[\alpha]_D^{24.3}$ = +20.863(MeOH, c = 0.059 g/100mL))을 황색

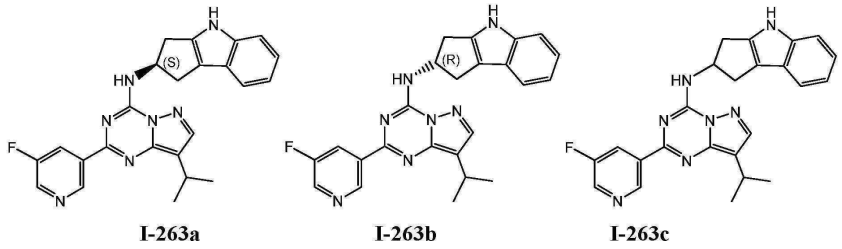
고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.81 (s, 8H), 3.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.17-2.91 (m, 3H), 2.46-2.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 513.3 $[M+H]^+$.

[3407]

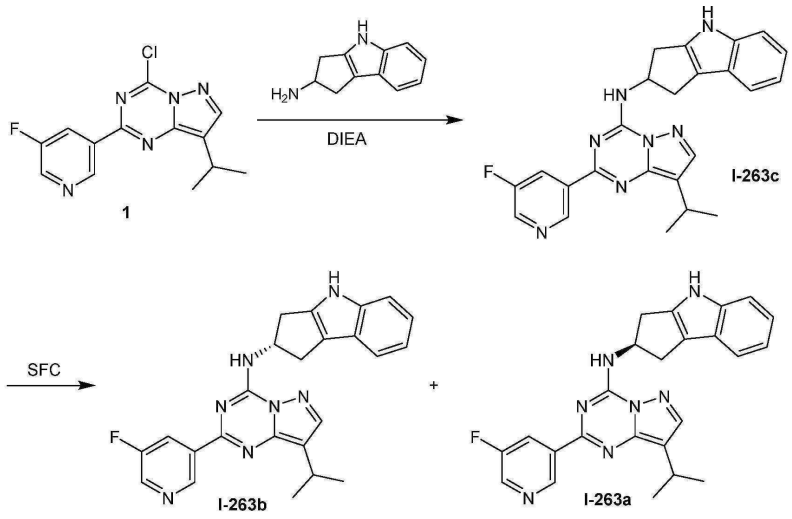
[3408] **실시예 199**

[3409] **I-263a, I-263b 및 I-263c의 합성**



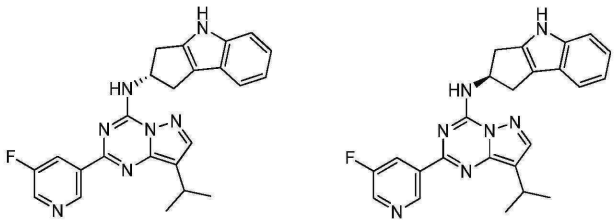
[3410]

[3411] **합성 반응식:**



[3412]

[3413] 단계 1: **(2*S*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-2-아민(I-263a) 및 (2*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-2-아민(I-263b)**



[3414]

[3415] *i*-PrOH(10mL) 중의 4-클로로-2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(120mg, 391.62μmol, 1당량) 및 1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-2-아민(67.45mg, 391.62μmol, 1당량)의 용액에 DIEA(404.91mg, 3.13mmol, 545.71μL, 8당량)를 가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고 농축시켜 *N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-이소프로필-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-2-아민(120mg, 274.65μmol, 70.1% 수율, 97.8% 순도)을 수득하고, 이를 키랄성 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5μm); 이동상: [0.1% NH_3H_2O EtOH]; B%: 40% 내지 40%)에 의해 분리하

여 피크 1 및 피크 2를 수득하였다. 피크 1을 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 68% 내지 98%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 에난티오머(31.51mg, 62.97 μmol, 16.1% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 5.092, ee = 99.41%, $[\alpha]_D^{24.5}$ = + 37.706(MeOH, c = 0.093g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.94 (s, 1H), 9.43-9.40 (m, 2H), 8.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.65-5.60 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 6.6, 13.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 428.2 $[M+H]^+$.

[3416]

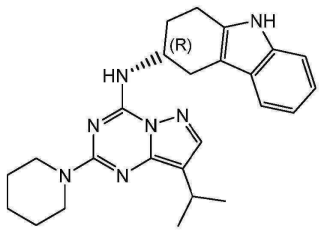
[3417] 피크 2를 감압하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 68% 내지 98%, 8분)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조하여 나머지 에난티오머(24.54mg, 49.04 μmol, 12.5% 수율, 100.0% 순도, 2HCl, SFC: R_t = 6.749, ee = 99.76%, $[\alpha]_D^{24.6}$ = - 41.018(MeOH, c = 0.087g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (s, 1H), 9.43-9.40 (m, 2H), 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, J = 7.0, 15.1 Hz, 2H), 5.67-5.60 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, J = 7.2, 14.1 Hz, 2H), 3.04-2.99 (dd, J = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 428.2 $[M+H]^+$.

[3418]

[3419] **실시예 200**

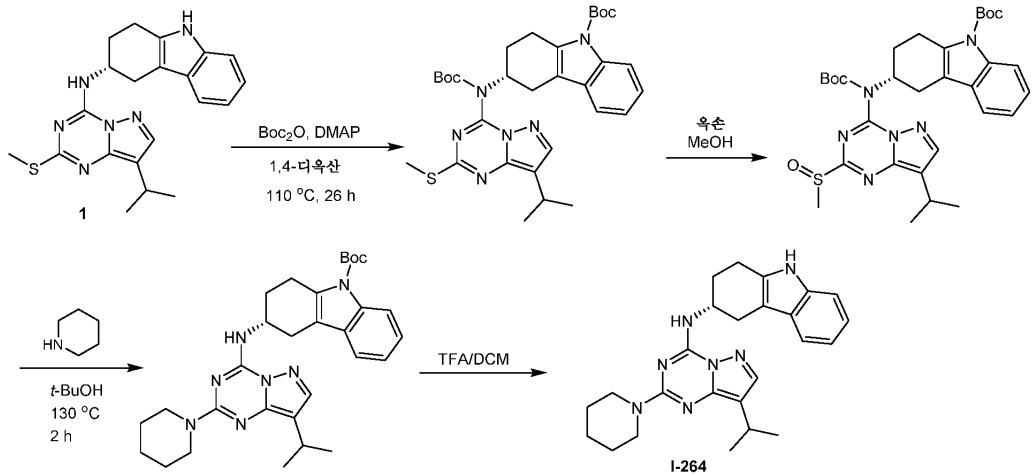
[3420] **I-264의 합성**



I-264

[3421]

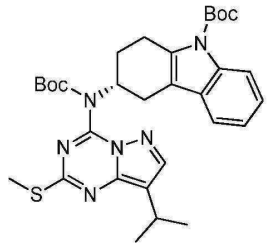
[3422] **합성 반응식:**



[3423]

[3424] 단계 1: **3급-부틸**

(3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트



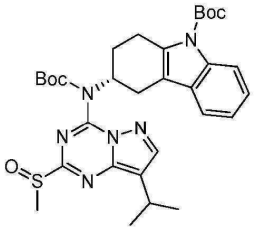
[3425]

[3426] 1,4-디옥산(30mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(300mg, 726.08μmol, 1당량)의 용액에 DMAP(266.12mg, 2.18mmol, 3당량) 및 Boc_2O(950.78mg, 4.36mmol, 1.00mL, 6당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 Boc_2O(950.78mg, 4.36mmol, 1.00mL, 6당량)를 가하였다. 혼합물을 110℃에서 또 다른 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(순수한 PE 내지 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(420mg, 637.71μmol, 87.8% 수율, 90.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10-8.04 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.33-2.97 (m, 5H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 593.3 $[M+H]^+$.

[3427]

[3428] 단계 2: **3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸**설피닐**-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**

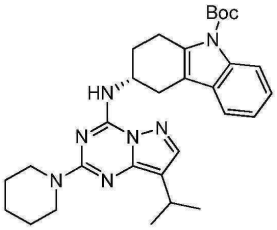


[3429]

[3430] MeOH(20mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(400mg, 607.34μmol, 1당량)의 용액에 옥손(373.37mg, 607.34μmol, 1당량)을 가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과액에 EtOAc(80mL)를 가하고, 포화 Na_2SO_3 용액(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc(30mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10/1 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설피닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(250mg, 403.70μmol, 66.5% 수율, 98.3% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3431] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.40 (td, J = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 3.34-3.01 (m, 4H), 2.94 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.45-1.29 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 631.3 $[M+Na]^+$.

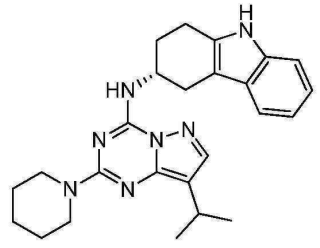
[3432] 단계 3: **3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-이소프로필-2-(1-피페리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트**

[3433] 

[3434] *t*-BuOH(1mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[3급-부톡시카보닐-(8-이소프로필-2-메틸설피닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(100mg, 161.48μmol, 1당량) 및 피페리딘(172.44mg, 2.03mmol, 0.2mL, 12.54당량)의 용액을 조사하고 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-이소프로필-2-(1-피페리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(80mg, 137.44μmol, 85.1% 수율, 91.0% 순도)를 황색 고체로서 수득하였다.

[3435] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 3.79 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.35 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.27-3.14 (m, 3H), 3.02 (td, J = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 7.7, 14.6 Hz, 1H), 2.25 (br s, 1H), 2.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.54-1.39 (m, 12H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 530.4 $[M+H]^+$.

[3436] 단계 4: **(3*R*)-*N*-[8-이소프로필-2-(1-피페리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-264)**

[3437] 

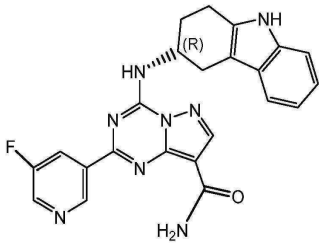
[3438] DCM(5mL) 중의 3급-부틸 (3*R*)-3-[[8-이소프로필-2-(1-피페리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로카바졸-9-카복실레이트(80mg, 137.44μmol, 1당량) 및 TFA(1.12g, 9.83mmol, 728.00μL, 71.54당량)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 분취용 HPLC(컬럼: Agela ASB 150*25 mm*5μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 50% 내지 80%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (3*R*)-*N*-[8-이소프로필-2-(1-피페리딜)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(34.59mg, 71.55μmol, 52.1% 수율, 96.4% 순도, HCl; 광학 회전도: $[\alpha]^{22.2}_D$ = +82.409(MeOH, c = 0.096 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 2H), 1.74 (br s, 6H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 430.3 $[M+H]^+$.

[3439]

[3440] **실시예 201**

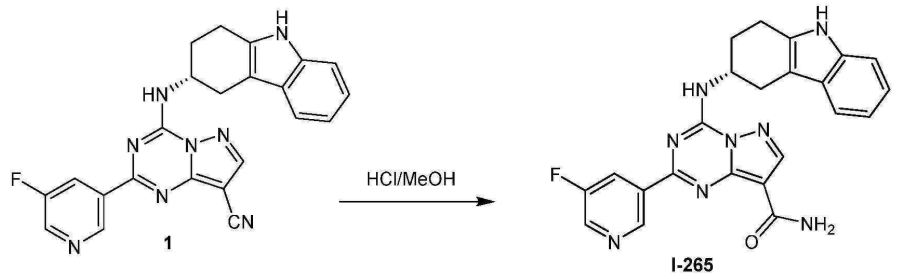
[3441] **I-265의 합성**



I-265

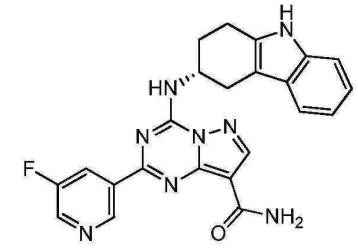
[3442]

[3443] **합성 반응식:**



[3444]

[3445] 단계 1: **2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노] 피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복스아미드(I-265)**



[3446]

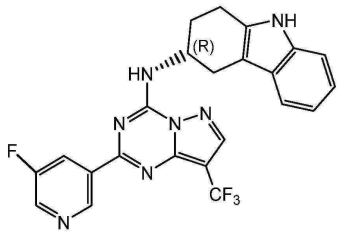
[3447] HCl/MeOH 중의 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카보니트릴(170mg, 396.53 μmol, 1당량)의 용액(MeOH 중 4M, 30mL)을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 포화 수성 $NaHCO_3$(50mL)의 첨가에 의해 켄칭시키고 EtOAc(30mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 0/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.11)에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-3-피리딜)-4-[[(3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-일]아미노]피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-8-카복스아미드(60mg, 135.61 μmol, 34.2% 수율, 100% 순도, $[\alpha]^{23.7}_D$ = +21.368(MeOH, c = 0.088 g/100mL))를 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.56-9.41 (m, 2H), 8.78-8.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.23-2.77 (m, 4H), 2.22 (s, 2H); ES-LCMS m/z 443.1 $[M+H]^+$.

[3448]

[3449] **실시예 202**

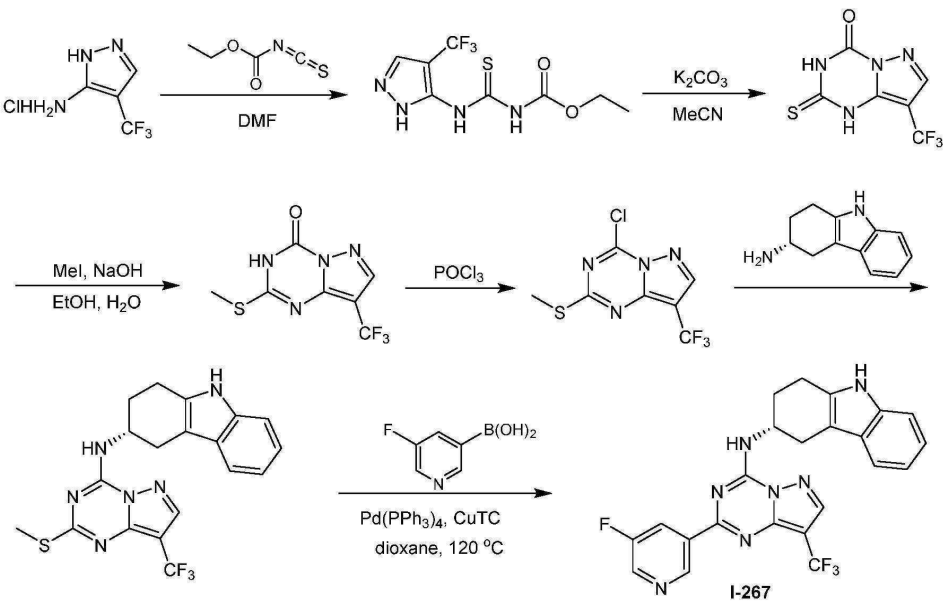
[3450] **I-267의 합성**



I-267

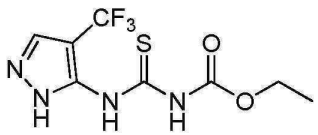
[3451]

[3452] **합성 반응식:**



[3453]

[3454] 단계 1: **에틸 *N*-[[4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]카바모티오일] 카바메이트**



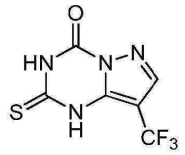
[3455]

[3456] DCM(10mL) 및 DMF(10mL) 중의 4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-아민;하이드로클로라이드(1g, 4.46mmol, 1당량, HCl) 및 에틸 *N*-(티옥소메틸렌)카바메이트(585.47mg, 4.46mmol, 1당량)의 용액을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기 에틸 *N*-[[4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]카바모티오일]카바메이트(1.1g, 3.90mmol, 87.3% 수율, 미정제 순도)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 283.0 $[M+H]^+$.

[3457]

[3458] 단계 2: **2-티옥소-8-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온**

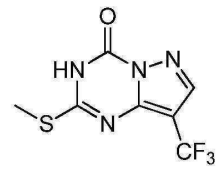


[3459]

[3460] CH_3CN(5mL) 중의 에틸 *N*-[[4-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-5-일]카바모티오일]카바메이트(1.1g, 3.90mmol, 1당량)의 용액에 K_2CO_3(1.62g, 11.69mmol, 3.0당량)을 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOH 용액(6mL)에 의해 켄칭시키고 H_2O(50mL)로 희석하며 EtOAc(50mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하였다. 잔기를 EtOAc/PE(2mL/10mL)로 희석하고 여과하며 고체를 수집하여 2-티옥소-8-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(900mg, 3.33mmol, 85.4% 수율, 87.3% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.65 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 237.0 $[M+H]^+$.

[3462] 단계 3: **2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5] 트리아진-4-온**



[3463]

[3464] EtOH(15mL) 중의 2-티옥소-8-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(900mg, 3.33mmol, 1당량)의 용액에 H_2O(6mL) 중의 NaOH(266.12mg, 6.65mmol, 2당량)의 용액을 가한 다음, MeI(472.20mg, 3.33mmol, 207.11μL, 1당량)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1*N* HCl 용액(10mL)으로 산성화시키고 감압하에 농축시켜 EtOH를 제거하면 고체가 형성되고, 이를 여과하여 상기 고체를 수집하여 2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(800mg, 3.00mmol, 90.2% 수율, 93.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3465] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 2.64 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 251.1 $[M+H]^+$.

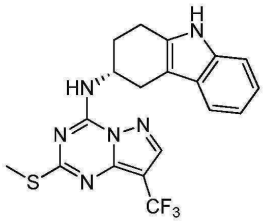
[3466] 단계 4: **4-클로로-2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진**

[3467]

[3468] $POCl_3$(34.43g, 224.55mmol, 20.87mL, 299.47당량) 중의 2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)-3*H*-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온(200mg, 749.80μmol, 1당량) 및 DIEA(290.72mg, 2.25mmol, 391.80μL, 3.0당량)의 용액을 130℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜4-클로로-2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(200mg, 744.47μmol, 99.3% 수율, 미정제 순도)을 흑갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3469] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 1H), 2.66-2.64 (m, 3H).

[3470] 단계 5: **(3*R*)-*N*-[2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민**



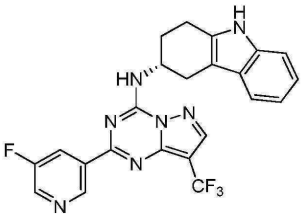
[3471]

[3472] ACN(10mL) 중의 4-클로로-2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진(200mg, 744.47 μmol, 1당량) 및 (3*R*)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(166.39mg, 893.37 μmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(962.18mg, 7.44mmol, 1.30mL, 10당량)를 가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.32)에 의해 정제하여 생성물 (3*R*)-*N*-[2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(150mg, 353.10 μmol, 47.4% 수율, 98.5% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 5.4, 15.4 Hz, 1H), 3.03-2.84 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

[3473]

[3474] 단계 6: **(3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-267)**



[3475]

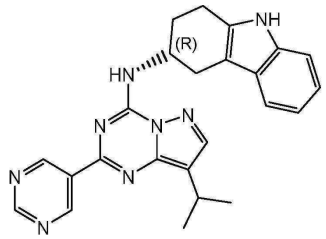
[3476] 1,4-디옥산(6mL) 중의 (3*R*)-*N*-[2-메틸설파닐-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(100mg, 235.40 μmol, 1당량) 및 (5-플루오로-3-피리딜)보론산(99.51mg, 706.20 μmol, 3.0당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(27.20mg, 23.54 μmol, 0.1당량) 및 티오펜-2-카보닐옥시구리(89.78mg, 470.80 μmol, 2.0당량)를 가하였다. 혼합물을 N_2로 1분 동안 퍼징하고 120℃에서 5시간 동안 마이크로파 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔기를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 10/3, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.38) 및 분취용 HPLC(컬럼: DuraShell 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 45% 내지 75%, 8분)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 생성물 (3*R*)-*N*-[2-(5-플루오로-3-피리딜)-8-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(36.04mg, 66.30 μmol, 28.2% 수율, 99.4% 순도, 2HCl, 광학 회전도: $[\alpha]^{24.3}_{D}$ = +51.474(MeOH, c=0.048 g/100mL))을 황색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (br s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 468.2 $[M+H]^+$.

[3477]

[3478] **실시예 203**

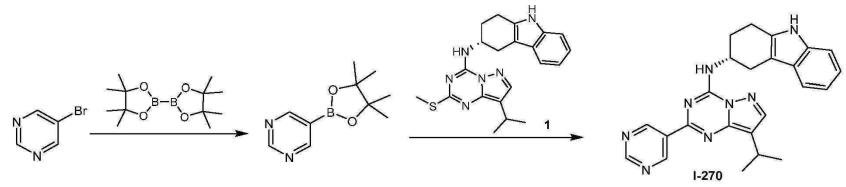
[3479] **I-270의 합성**



I-270

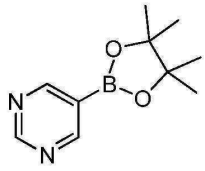
[3480]

[3481] **합성 반응식:**



[3482]

[3483] 단계 1: **5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘**

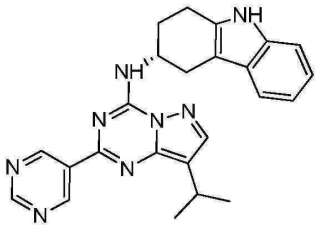


[3484]

[3485] 1,4-디옥산(40mL) 및 DMF(10mL) 중의 5-브로모피리미딘(1g, 6.29mmol, 1당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.76g, 6.93mmol, 1.10당량), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(513.66mg, 628.99μmol, 0.1당량), KOAc(1.85g, 18.87mmol, 3당량)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔기를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.23) 상에서 정제하여 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘(1.5g, 5.82mmol, 92.6% 수율, 80% 순도)을 적색 오일로서 수득하였다.

[3486] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.25 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 1.33 (s, 12H).

[3487] 단계 2: **(3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9 -테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(I-270)**



[3488]

[3489] 1,4-디옥산(4mL) 중의 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-메틸설파닐-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(150mg, 351.57μmol, 1당량), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘(271.66mg, 1.05mmol, 3당량), $Pd_2(dba)_3$(32.19mg,

35.16μmol, 0.1당량) 및 구리 (I) 티오펜-2-카보닐옥시(134.08mg, 703.15μmol, 2당량)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 대기 하에 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 미정제 물질을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1/0 내지 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 회색 고체를 수득하고, 이를 MeCN/H_2O/DMF(3/1/0.5, 10mL)로 슬러리화하였다. 여과 후, 여과 케이크를 MeCN(10mL x 3)으로 세척하고 진공 하에 건조시켜 (3*R*)-*N*-(8-이소프로필-2-피리미딘-5-일-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1*H*-카바졸-3-아민(42.34mg, 99.74μmol, 28.4% 수율, 100% 순도, $[\alpha]^{24.5}_{D}$ = +83.175(DMSO, c = 0.102 g/100mL))을 회색 고체로서 수득하였다.

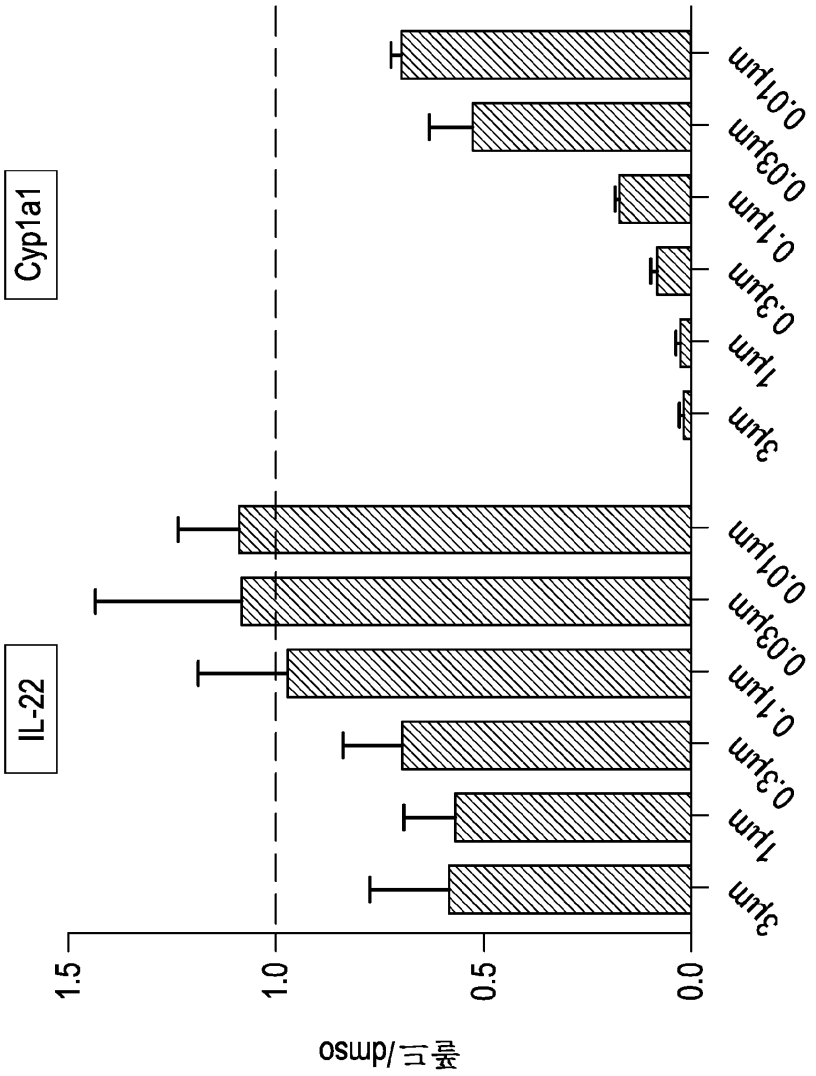
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.57 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$.

[3490]

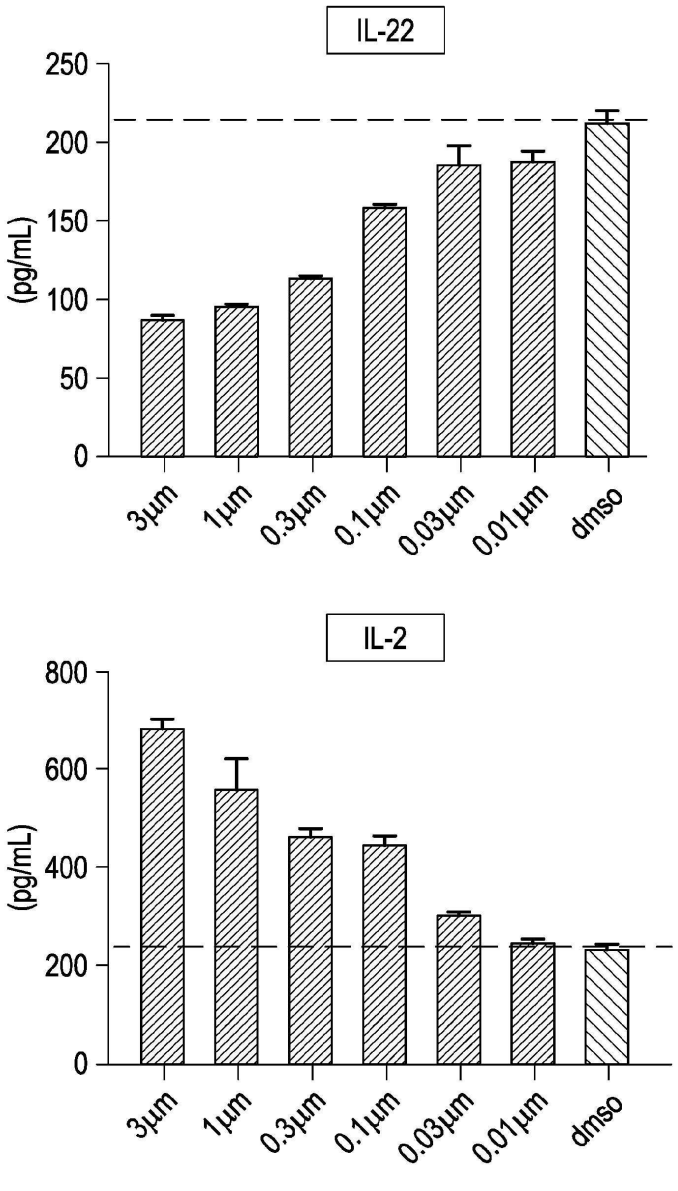
[3491] 본 발명의 다수의 실시양태를 기술하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시양태를 제공하기 위해 본 발명의 기본 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 예로서 나타낸 특정 실시양태가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 한정된다는 것을 이해할 것이다.

도면

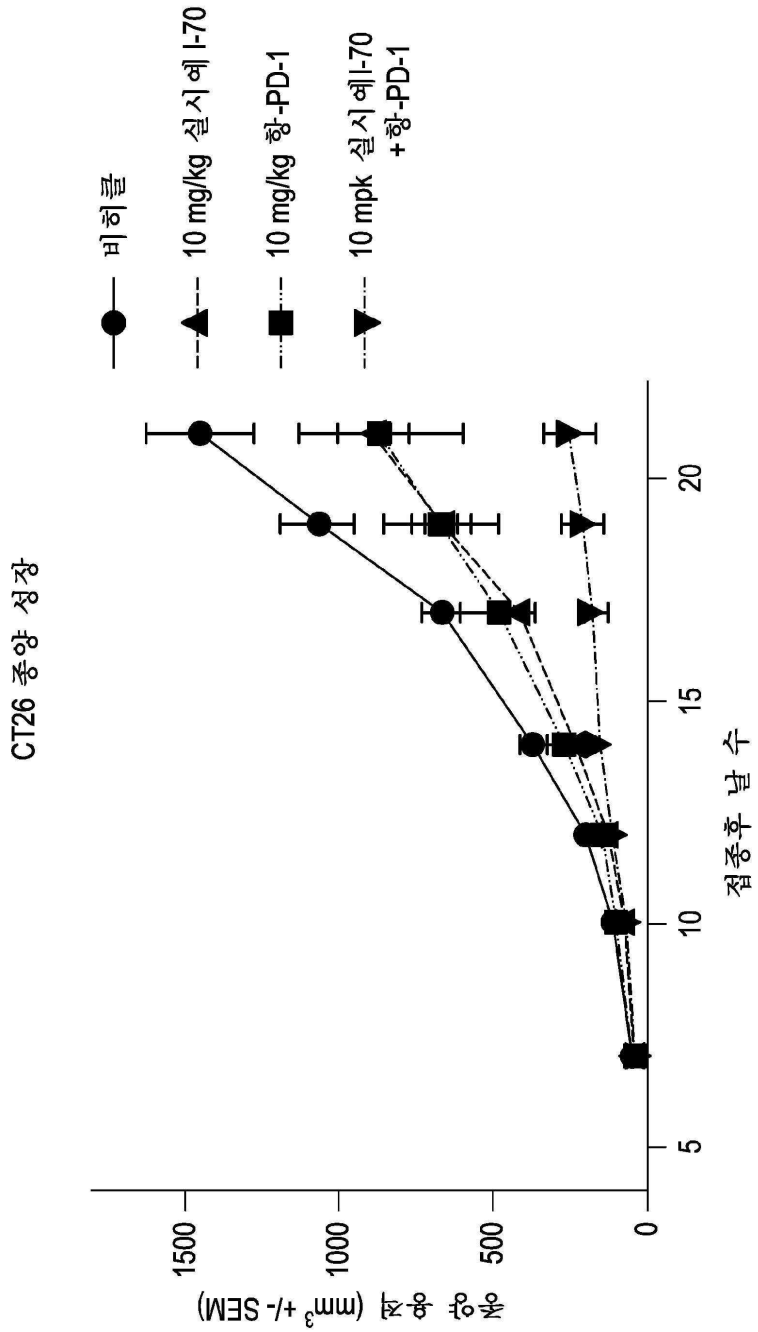
도면1


Cyp1a1
IL-22
1.5
1.0
0.5
0.0
wt10:0
wt3:0
wt1:0
wt0.3:0
wt1
wt3
wt10:0
wt3:0
wt1:0
wt0.3:0
wt1
wt3
osmp/그룹

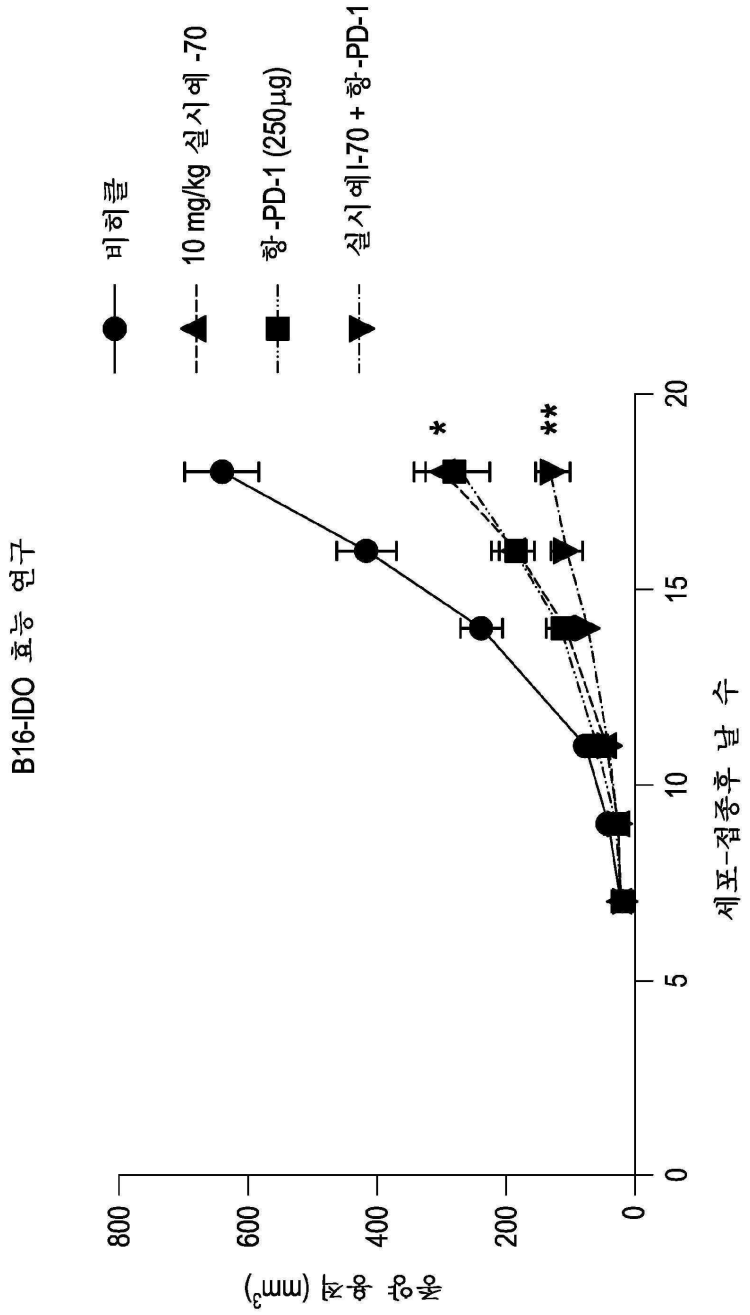
도면2


IL-22
250
200
150
100
50
0
(pg/mL)
3μm
1μm
0.3μm
0.1μm
0.03μm
0.01μm
dmso
IL-2
800
600
400
200
0
(pg/mL)
3μm
1μm
0.3μm
0.1μm
0.03μm
0.01μm
dmso

도면3


CT26 종양 성장
비히클
10 mg/kg 실시예 I-70
10 mg/kg 항-PD-1
10 mpk 실시예I-70
+항-PD-1
종양 용적 (mm3 +/- SEM)
0
500
1000
1500
5
10
15
20
접종후 날 수

도면4


B16-IDO 효능 연구
비히클
10 mg/kg 실시예 -70
항-PD-1 (250μg)
실시예I-70 + 항-PD-1
종양 용적 (mm³)
세포-접종후 날 수
0
200
400
600
800
0
5
10
15
20
*
**