(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0075677
(43) 공개일자 2025년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 265/30 (2006.01) *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 265/34 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 265/30 (2013.01)
A61K 31/5375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7013607
(22) 출원일자(국제) 2023년09월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/075401
(87) 국제공개번호 WO 2024/073587
국제공개일자 2024년04월04일
(30) 우선권주장
63/377,589 2022년09월29일 미국(US)
63/519,541 2023년08월14일 미국(US)

(71) 출원인
비비디온 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
(72) 발명자
웨인스테인, 데이비드
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
그린, 제이슨
미국 92037 캘리포니아 라 졸라 노스 토레이 파인스 로드 10550
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **KEAP1 조정제로서의 N-아크릴로일모르폴린 유도체 및 그의 용도**

(57) 요 약

KEAP1을 활성화시킴으로써 Nrf2를 억제하는 화합물 및 방법.

(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 265/34 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

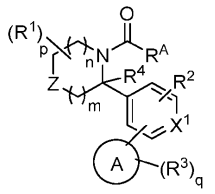
(72) 발명자
키쿠치, 쇼타
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
로그니스, 도날드 씨.
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
알라비, 필립
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
패트리셀리, 매튜
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
로이, 닐롯팔
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820
로, 이청
미국 92121 캘리포니아 샌디에고 낸시 릿지 드라이브 5820

명 세 서

청구범위

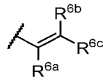
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 (I)

여기서

R^A는  이고, 여기서

R^{6a}는 H, D, 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H 또는 D이고;

고리 A는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고;

R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고;

각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나,

또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

X^1은 N 또는 CR^2이고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R^2 및 R^4 중 1개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), 티오 (=S), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로

치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_1-C_6 알킬(아릴), -C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), -C_1-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 -C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나;

또는 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

p는 1-12의 정수이고;

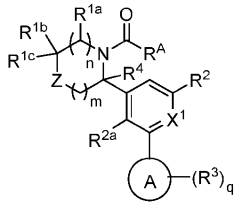
q는 1-10의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A 및 R^2가 1,3,5-배위로 존재하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 (II)

여기서

Z는 O, $S(=O)_2$, $CR^{1d}R^{1e}$ 또는 NR^7이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나;

또는 R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하거나;

또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하거나;

또는 R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{2a}는 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 4

제3항에 있어서, R^{2a} 및 R^4가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제3항에 있어서, R^{2a}가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b}가 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1b} 및 R^{1c}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{1b} 및 R^{1c}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a}가 H이고; R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a}가 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이고; R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R^{1a}가 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 C_{6-10} 아릴, 5 내지 10-원 헤테로아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 고리 A가 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐 또는 피리다지닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

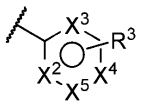
제18항에 있어서, 고리 A가 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제18항에 있어서, 고리 A가 피리디닐 또는 피라지닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 하기이고:



여기서

X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

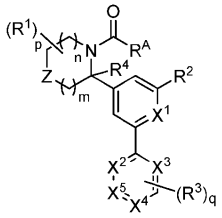
각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드

록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 (III)

여기서

X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

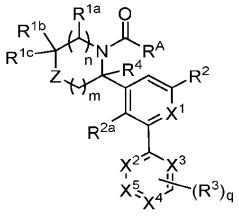
각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 23

제1항에 있어서, 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 (IIIa)

여기서

Z는 O, $S(=O)_2$, $CR^{1d}R^{1e}$ 또는 NR^7이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나;

또는 R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하거나;

또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하거나;

또는 R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^2는 할로겐 또는 CN이고;

X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, X^2 및 X^3이 각각 독립적으로 N이고; X^4 및 X^5가 각각 CR^3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, X^2 및 X^4가 각각 독립적으로 N이고; X^3 및 X^5가 각각 CR^3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, X^4가 N이고; X^2, X^3 및 X^5가 각각 CR^3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서, X^2, X^3 및 X^4가 각각 N이고; X^5가 CR^3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

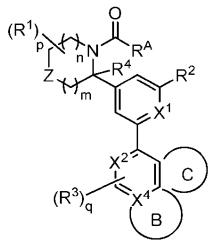
제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3이 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 29

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 30

제1항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



화학식 (IV)

여기서

X^2는 N 또는 CR^3이고;

X^4는 N 또는 C이고;

고리 B는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는

고리 C는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이다.

청구항 31

제30항에 있어서, 고리 B가 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제30항에 있어서, 고리 C가 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 33

제1항에 있어서, 고리 A가 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

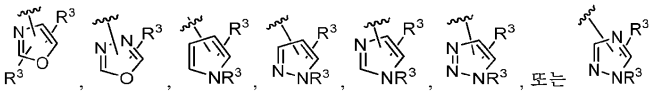
청구항 34

제33항에 있어서, 고리 A가 트리아지닐, 피롤릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 또는 테트라졸릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

제33항에 있어서,

고리 A가



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3이 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

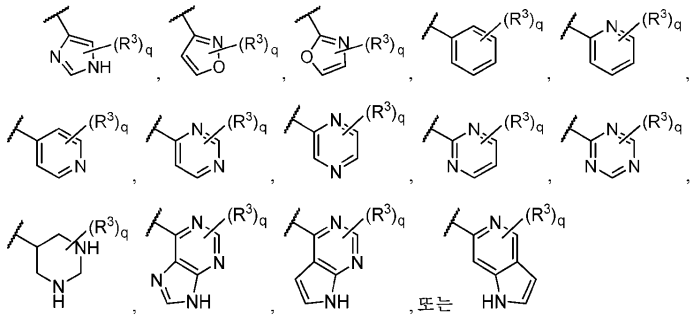
청구항 37

제36항에 있어서, 각각의 R^3이 독립적으로 수소, 할로겐, $-N(R^b)_2$ 또는 $-C(=O)NH_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

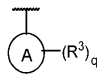
고리 A가

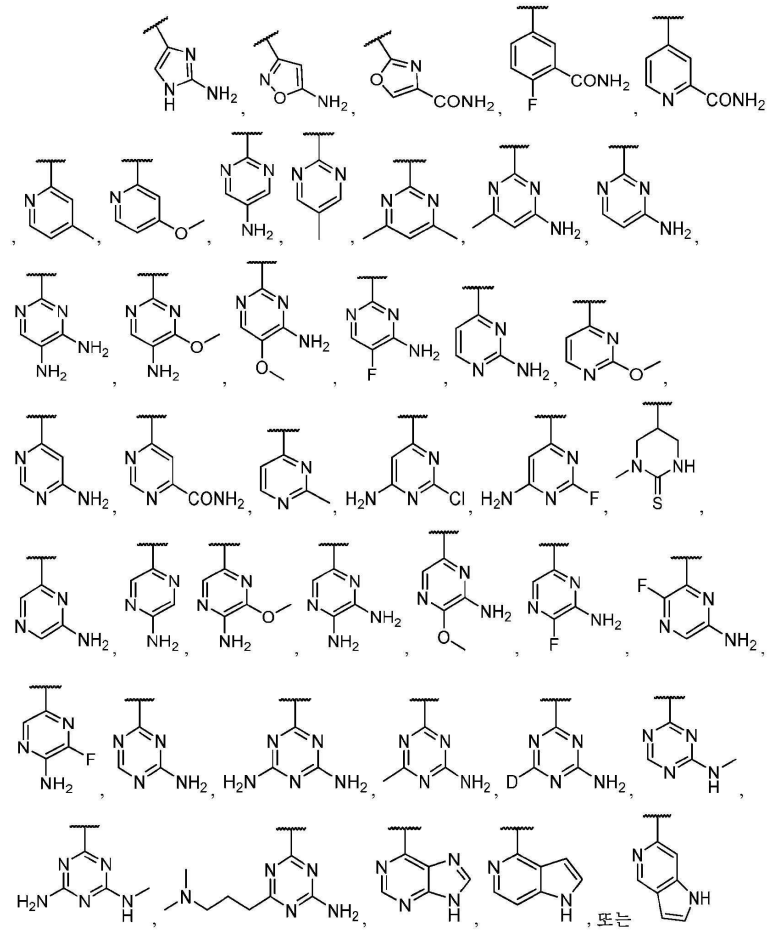


인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,


가



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, q가 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, q가 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 할로겐 또는 CN인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 43

제42항에 있어서, R^2가 Cl인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X^1이 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X^1이 CH인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 NR^7인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -O- 또는 $-SO_2-$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 48

제47항에 있어서, Z가 -O-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 49

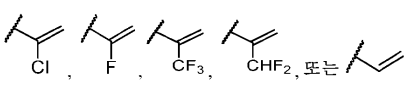
제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, n이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1이고, n이 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

R^A가 

인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 52

제51항에 있어서,

R^A가  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 53

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

1-(3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-N-(3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트아미드;

1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드;

1-(5-클로로-7-페닐-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온;

3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-(피리미딘-2-일)벤조니트릴;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온;

(R)-1-(4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;

1-(3-(3-클로로-5-(피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온;

(R)-1-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;

4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-1'-메틸-[2,4'-비피리딘]-2'(1'H)-온;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;

1-(3-(2-클로로-6-(피리다진-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'(1'H)-온;

1-(3-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;

1-(3-(3-클로로-5-(1,5-나프티리딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온;

1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;

1-(3-(3-클로로-5-(피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-6-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-3'-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-2-(3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세트아미드;

1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-시아노-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(4-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드;

1-(5-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-3'-(4-아세틸-1-아크릴로일피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소인돌린-1-온;

1-(6-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

7-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4(3H)-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르보니트릴;

6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드;

3'-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3'-(4-아크릴로일-3-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

(R)-1-(2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르보니트릴;

1-((3R,5R)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(4'-아크릴로일-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-2-플루오로벤즈아미드;

1-((3R,5R)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'-카르복스아미드;

1-(3-(2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(7-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(8-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(8-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(8-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온;

(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N,N-디메틸모르폴린-3-카르복스아미드;

1-(8-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(8-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온;

(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드;

(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N-메틸모르폴린-3-카르복스아미드;

1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2(1H)-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3'-((3R,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(3-카르바모일-4-플루오로페닐)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드;

3'-((3S,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-온;

(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-3-(4-아크릴로일-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(2-시아노아세틸)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-일)-2-시아노아세트아미드;

1-(6-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-디스피로[벤조푸란-3,5'-모르폴린-2',1"-시클로프로판]-3'-온;

(R)-1-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-3'-(1-아크릴로일-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(6-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

2-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-일)아세토니트릴;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온

(R)-1-(3-(3-(3-아미노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-5-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온;

6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복스아미드;

1-((3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피페라진-2-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-3-아미노피롤리딘-2-온;

6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-5-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,5R)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,5S)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5,5-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((R)-3-(3-클로로-5-((S)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온;

1-((2S,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,5R)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-5-일)아세트아미드;

(R)-1-(6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디옥시도-4-티아-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-일)아세트아미드;

1-((2R,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,4R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2S,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(4-아세틸-6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,5S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-3-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-시클로프로필리덴에탄-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-클로로프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온; 또는

(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드.

청구항 54

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

5-(4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'-카르복스아미드;

(R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

3'-((3R,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 191

(R)-1-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 193

(R)-3'-(1-아크릴로일-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

(R)-1-(2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(6-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복스아미드;

1-((3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((2R,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

1-(4-아세틸-6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-3-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5S)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-클로로프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 또는

(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드.

청구항 55

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 또는

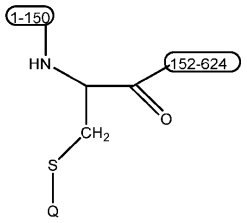
(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 57

서열식별번호: 1 또는 그의 변이체를 포함하고, 화학식 (X)의 구조를 갖는, KEAP1 단백질의 시스테인 151에 대한 공유 결합을 갖는 비-자연 발생 소분자 단편을 포함하는 변형된 KEAP1 단백질:



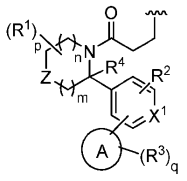
화학식 (X)

여기서:

S는 서열식별번호: 1 또는 그의 변이체 중 시스테인 151의 황 원자이고;

1-150 및 152-624는 각각 서열식별번호: 1 또는 그의 변이체의 위치 1-150 및 152-624에서의 아미노산을 나타내고;

Q는 화학식 (X*)의 소분자 단편이고:



화학식 (X*)

여기서


는 부착 지점을 나타내고;

고리 A는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고;

R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고;

각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나,

또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

X^1은 N 또는 CR^2이고;

각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

또는 R^2 및 R^4 중 1개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_1-C_6 알킬(아릴), -C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), -C_1-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 -C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나;

또는 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

p는 1-12의 정수이고;

q는 1-10의 정수이다.

청구항 58

KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 방법.

청구항 59

세포 또는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 세포 또는 대상체에서 Nrf2를 분해하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 화합물이 KEAP1을 활성화시켜 Nrf2 분해를 발생시키는 것인 방법.

청구항 61

질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 질환이 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 질환이 산화성 스트레스와 연관된 것인 방법.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 성인 뇌 교모세포종, 고형 종양, 림프성 악성종양, 유방암 또는 유방 신생물, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장암, 피부 T 세포 림프종, 환경적 발암, 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암, 폐 선암종, 식도암, 편평 세포 식도 암종, 식도 선암종, 두경부암, 편평 세포 두경부 암종, 방광암, 편평 세포 방광 암종, 자궁체부 자궁내막 암종, 자궁경부암, 자궁경부 편평 세포 암종, 주요 우울증, 흑색종, 대사 증후군 x, 경도 인지 장애, 미토콘드리아 근병증, 다발성 경화증, 신생물, 비알콜성 지방간 또는 비알콜성 지방간염, 비인슐린-의존성, 비허혈성 심근병증, 폐쇄성 수면 무호흡, 안구 염증, 안구 통증, 다형성, 당뇨병전기, 전립선암 및 소림프구성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 질환이 주요 우울증, 대사 증후군 x, 경도 인지 장애, 미토콘드리아 근병증, 다발성 경화증, 신생물, 비알콜성 지방간 또는 비알콜성 지방간염, 비인슐린-의존성, 비허혈성 심근병증, 폐쇄성 수면 무호흡, 안구 염증, 안구 통증, 다형성 및 당뇨병전기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 66

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 암이 폐암, 방광암, 자궁암, 두경부암, 식도암, 난소암, 간암, 자궁경부암, 담관암종, 위암, 신장암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암, 폐 선암종, 식도암, 편평 세포 식도 암종, 식도 선암종, 두경부암, 편평 세포 두경부 암종, 방광암, 편평 세포 방광 암종, 자궁체부 자궁내막 암종, 자궁경부암 및 자궁경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 암이 편평 비소세포 폐암 또는 폐 선암종인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C § 119(e) 하에 2022년 9월 29일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/377,589 및 2023년 8월 14일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/519,541의 이전 출원일의 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록에 관한 진술

[0004] 파일 크기가 3 킬로바이트인 명칭 "BHC234005_WO_SeqListing_ST26.xml"의 서열 목록이 2023년 8월 23일에 생성

되었고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 서열 목록은 본원과 함께 제출된다.

[0005] 본 개시내용의 분야

[0006] 본 개시내용은 KEAP1을 조정하거나 또는 KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 조정하는 화합물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

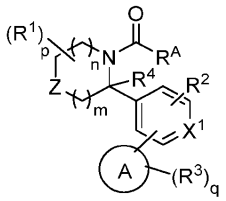
[0007] 신경변성 질환 및 암과 같은 질환은 대단히 흔하다. 이들 질환을 치료하기 위한 개선된 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0008] 일부 측면에서, 켈히-유사 ECH-연관 단백질 1 (KEAP1)의 조정제가 본원에 개시된다. 일부 이러한 측면은 KEAP1 효능제에 관한 것이다. KEAP1 효능제는 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있다. KEAP1 효능제는 본원에 기재된 방법에 유용할 수 있다.

[0009] 일부 측면에서, 핵 인자 에리트로이드-2-관련 인자 2 (Nrf2)를 억제하는 화합물이 본원에 개시된다. Nrf2의 억제는 간접적일 수 있다. 예를 들어, 일부 측면은 Nrf2를 간접적으로 억제하는 KEAP1 효능제에 관한 것이다. 일부 이러한 측면은 Nrf2 억제제를 포함할 수 있다. Nrf2 억제제는 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있다. Nrf2 억제제는 본원에 기재된 방법에 유용할 수 있다. Nrf2의 억제는 Nrf2 분해를 포함할 수 있다. 예를 들어, Nrf2 억제제는 그의 분해를 매개할 수 있다.

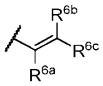
[0010] 한 측면에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



화학식 (I)

[0011]

[0012] 여기서

[0013] R^A는  이고, 여기서

[0014] R^{6a}는 H, D, 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0015] R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H 또는 D이고;

[0016] 고리 A는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0017] Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고;

[0018] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고;

[0019] 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나,

[0020] 또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3

내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0021] X^1은 N 또는 CR^2이고;

[0022] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0023] R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0024] 또는 R^2 및 R^4 중 1개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0025] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), 티오 (=S), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0026] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0027] 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C_1$-C_6 알킬(아릴), $-C_1$-C_6 알킬(헤테로아릴), $-C_1$-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 $-C_1$-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0028] 각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나;

[0029] 또는 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

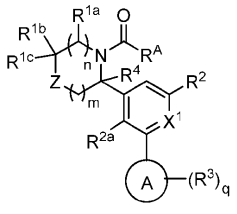
[0030] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0031] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0032] p는 1-12의 정수이고;

[0033] q는 1-10의 정수이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (II)

[0035]

[0036] 여기서

[0037] Z는 O, $S(=O)_2$, $CR^{1d}R^{1e}$ 또는 NR^7이고;

[0038] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나;

[0039] 또는 R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하거나;

[0040] 또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하거나;

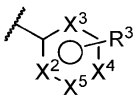
[0041] 또는 R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0042] R^{2a}는 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0043] R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0044] 또는 R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 고리 A는 하기이고:

[0046] 

[0047] 여기서

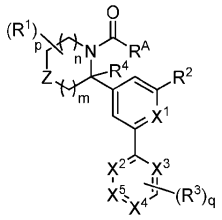
[0048] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

[0049] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0050] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0051] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (III)

[0053]

[0054] 여기서

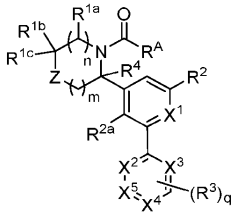
[0055] X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

[0056] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0057] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0058] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

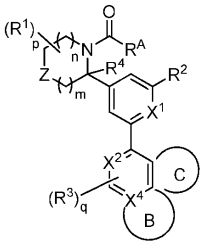
[0059] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIIa)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IIIa)

[0060] .

[0061] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IV)

[0062]

[0063] 여기서

[0064] X^2는 N 또는 CR^3이고;

[0065] X^4는 N 또는 C이고;

[0066] 고리 B는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는

[0067] 고리 C는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0069] 또 다른 측면에서, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 방법이 제공된다.

[0070] 또 다른 측면에서, KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0071] 일부 실시양태에서, 질환은 산화성 스트레스와 연관된다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 화합물을 제공한다.

[0074] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다. 본 개시내용의 추가의 측면 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백해질 것이며, 여기서 단지 본 개시내용의 예시적 실시양태가 제시되고 기재된다. 인지되는 바와 같이, 본 개시내용은 다른 및 상이한 실시양태가 가능하며, 그의 여러 세부사항은 모두 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 다양한 명백한 측면에서 변형이 가능하다. 따라서, 도면 및 설명은 제한적인 것이 아니라, 사실상 예시적인 것으로 간주되어야 한다.

[0075] 참조로 포함됨

[0076] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 참조로 포함된 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 명세서에 포함된 개시내용과 모순되는 경우, 본 명세서는 임의의 이러한 모순되는 자료를 대체하고/거나 우선하는 것으로 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 핵 인자 에리트로이드-2-관련 인자 2 (Nrf2)는 친전자성 및 산화성 스트레스에 대한 세포-보호에서 중추적 역할을 할 수 있는 전사 인자이다. Nrf2는 그의 프로모터 영역에서 항산화 반응 요소를 갖는 다양한 세포보호 효소의 발현을 상향조절할 수 있고, 따라서 세포를 산화적 손상에 대해 보호하거나 산화적 세포 신호전달에 영향을 미칠 수 있다.

[0078] 일부 경우에, Nrf2는 정상 조건 하에 지속적으로 합성되지만, 켈히-유사 ECH-연관 단백질 1 (KEAP1)과의 상호작용으로 인해 분해된다. KEAP1은 RBX1 및 Cul3과의 E3 유비퀴틴 리가제 복합체에 기질 어댑터 단백질로서 포함될 수 있다. 일부 경우에, E3 유비퀴틴 리가제는 Nrf2를 연속적으로 분해한다. KEAP1은 친전자체 및 산화제에 대한 신속-작용 티올 센서로서 거동한다.

[0079] 일부 상태 예컨대 산화적 스트레스 또는 산화적 신호전달에서, KEAP1의 시스테인 151 (및 가능하게는 다른 KEAP1시스테인)은 산화될 수 있고, E3 유비퀴틴 리가제 복합체는 탈안정화될 수 있다. Nrf2는 축적되어 핵으로 전위되고, ARE 요소에 결합하고, 산화성 스트레스에 반응하는 유전자의 전사를 개시할 수 있다. 시스테인 151에 결합하는 일부 화합물은 이 경로를 조정하는 데 유용할 수 있다.

[0080] Nrf2 활성을 감소시키는 것 (예를 들어, Nrf2가 분해되지 않고 상향조절되거나 활성인 경우)은 다양한 만성 신경변성 상태 및 암 화학예방에서 치료적 개입으로서 유용할 수 있다. Nrf2가 음성 조절될 수 있는 하나의 메카니즘은 Nrf2의 분해를 용이하게 하는 유비퀴틴화 촉진제 단백질인 켈히-유사 ECH-연관 단백질 1 (KEAP1)과의 상호작용을 수반한다. 이 과정의 억제는 Nrf2 활성을 증가시키는 광범위한 군의 화합물의 작용 방식의 기저를 이룰 수 있다. 이소티오시아네이트 술포라판을 포함한 다수의 천연 생성물은 공유 방식으로 KEAP1과 상호작용함으로써 Nrf2를 상향조절하여 그의 활성을 지연시킨다.

[0081] 전사 인자 핵 인자 에리트로이드-2-관련 인자 2 (Nrf2)는 그의 프로모터 영역에서 항산화 반응 요소를 갖는 다

양한 세포보호 효소의 발현을 상향조절하고, 따라서 세포를 산화성 손상에 대해 보호할 수 있다. Nrf2 활성을 증가시키는 것은 다양한 만성 신경변성 상태 및 암 화학예방에서 치료적 개입으로서 유용할 수 있다. Nrf2가 음성적으로 조절되는 하나의 메카니즘은 Nrf2의 분해를 용이하게 하는 유비퀴틴화 촉진제 단백질인 켈히-유사 ECH-연관 단백질 1 (KEAP1)과의 상호작용을 수반한다. 이 과정의 억제는 Nrf2 활성을 증가시키는 광범위한 군의 화합물의 작용 방식의 기저를 이룬다. 이소티오시아네이트 술포라판을 포함한 다수의 천연 생성물은 공유 방식으로 KEAP1과 상호작용함으로써 Nrf2를 상향조절하여 그의 활성을 지연시킨다. 세포에서 Nrf2의 수준을 감소시키는 작용제는 세포를 산화성 스트레스에 보다 감수성이도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예컨대 암 세포 또는 손상된 세포에서 예컨대 신경변성 질환에서 산화성 스트레스를 증진시킨다. 이는 세포가 파괴되도록 할 수 있다.

[0082] KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 화합물 및 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태는 Nrf2를 억제하는 화합물 또는 방법에 관한 것이다. Nrf2 억제는 시험관내 또는 생체내일 수 있다. Nrf2 억제는 KEAP1 단백질을 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. Nrf2 억제는 대상체 또는 세포에서의 항산화를 증가시키거나 또는 항산화 능력을 개선시킬 수 있다. Nrf2를 억제하기 위한 화합물은 대상체에게 투여하기 위해 제제화될 수 있다. Nrf2 억제는 대상체에서 수행될 수 있다.

[0083] 일부 Nrf2 단백질의 세부사항 및 예는 www.uniprot.org에서 등록 번호 Q16236 하에 (본 출원의 우선일 기준) 찾아볼 수 있다. Nrf2 단백질은 약 705개의 아미노산 길이의 펩티드를 포함할 수 있거나 또는 약 68 kD의 질량을 포함한다.

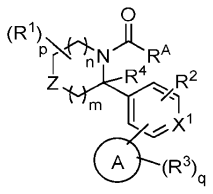
[0084] 일부 실시양태는 KEAP1을 활성화시키는 화합물 또는 방법에 관한 것이다. KEAP1 활성화는 시험관내 또는 생체내일 수 있다. KEAP1 활성화는 KEAP1을 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. KEAP1 활성화는 대상체 또는 세포에서의 항산화를 증가시키거나 또는 항산화 능력을 개선시킬 수 있다. KEAP1을 활성화시키기 위한 화합물은 대상체에게 투여하기 위해 제제화될 수 있다. AP1 활성화는 대상체에서 수행될 수 있다. 일부 KEAP1 단백질의 세부사항 및 예는 수탁 번호 Q14145 하에 www.uniprot.org에서 찾아볼 수 있다 (본 출원의 우선일 현재). KEAP1은 약 624개의 아미노산 길이의 펩티드를 포함할 수 있거나 또는 약 70 kD의 질량을 포함한다.

[0085] 본원에 개시된 화합물은 Nrf2 활성이 문제될 수 있는 질환, 예컨대 신경변성 질환 또는 암의 치료에 유용할 수 있다. 일부 경우에, 화합물은 환원성 스트레스가 존재하는 질환 또는 산화성 신호전달이 감소되는 질환에 유용하다. 일부 실시양태에서, 화합물은 신경변성 질환의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 암의 치료에 사용된다. 화합물은 산화성 스트레스와 연관된 장애를 치료하는 데 또는 산화성 스트레스 또는 손상을 감소시키는 데 유용할 수 있다.

[0086] 개시내용의 화합물

[0087] 일부 실시양태에서, 켈히-유사 ECH-연관 단백질 1 (KEAP1)의 조정제가 본원에 개시된다. 일부 이러한 측면은 KEAP1 효능제에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, KEAP1 효능제는 핵 인자 에리트로이드-2-관련 인자 2 (Nrf2)를 억제한다. 일부 실시양태는 Nrf2 조정제, 예컨대 Nrf2의 억제제에 관한 것이다. Nrf2의 억제는, 예컨대 KEAP1의 활성화에 의해 간접적일 수 있다. Nrf2의 억제는 Nrf2 분해를 포함할 수 있다. KEAP1 효능제를 포함하는 화합물은 KEAP1을 포함하는 E3 유비퀴틴 리가제를 안정화시키고, Nrf2의 분해를 증가시키거나 유발할 수 있다.

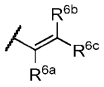
[0088] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



화학식 (I)

[0089]

[0090] 여기서

[0091] R^A는  이고, 여기서

[0092] R^{6a}는 H, D, 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

[0093] R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H 또는 D이고;

[0094] 고리 A는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0095] Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고;

[0096] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고;

[0097] 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나,

[0098] 또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0099] X^1은 N 또는 CR^2이고;

[0100] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0101] R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0102] 또는 R^2 및 R^4 중 1개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0103] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), 티오 (=S), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0104] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0105] 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C_1$-C_6 알킬(아릴), $-C_1$-C_6 알킬(헤테로아릴), $-C_1$-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 $-C_1$-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0106] 각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3

개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나;

[0107] 또는 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

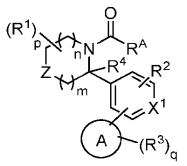
[0108] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0109] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0110] p는 1-12의 정수이고;

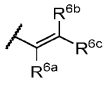
[0111] q는 1-10의 정수이다.

[0112] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0113] 화학식 (I)

[0114] 여기서

[0115] R^A는  이고, 여기서

[0116] R^{6a}는 H, D 또는 클로로이고, R^{6b} 및 R^{6c}는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0117] 고리 A는 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 디히드로피리미디닐, 테트라히드로피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 퓨리닐 또는 피롤로[3,2-c]피리디닐이고;

[0118] Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고; 여기서

[0119] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 C_1-C_3-알킬 또는 C_3-C_7 시클로알킬이고;

[0120] 각각의 R^1은 독립적으로 H, -OH, 플루오로, C_1-C_3-알킬 또는 C_1-C_3-할로알킬이거나;

[0121] 또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, C_3-C_8 시클로알킬을 형성하고;

[0122] X^1은 N 또는 CH이고;

[0123] R^2는 클로로이고;

[0124] R^4는 H 또는 메틸이고;

[0125] 각각의 R^3은 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_3-알킬, C_1-C_3-알콕시, 티오 (=S), 아미노, C_1-C_3-알킬아미노, 디-C_1-C_3-알킬아미노, $-C(=O)NH_2$ 또는 N,N-디-C_1-C_2-알킬아미노-C_2-C_3-알킬이고;

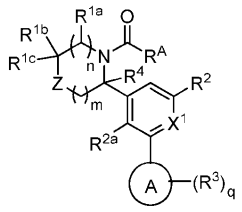
[0126] m은 1이고;

[0127] n은 1 또는 2이고;

[0128] p는 6 또는 8이고;

[0129] q는 2, 3, 4 또는 5이다.

[0130] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (II)

[0131]

[0132] 여기서

[0133] Z는 O, $S(=O)_2$, $CR^{1d}R^{1e}$ 또는 NR^7이고;

[0134] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나;

[0135] 또는 R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성하거나;

[0136] 또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하거나;

[0137] 또는 R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0138] R^{2a}는 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0139] R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0140] 또는 R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0141] 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로부틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로펜틸을 형성한다.

[0142] 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로부틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로펜틸을 형성한다.

[0143] 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸

또는 시클로펜틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로부틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로펜틸을 형성한다.

[0144] 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, N 또는 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 4-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 5-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 치환된 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0145] 일부 실시양태에서, R^{1a}는 H이고; R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 H이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R^{1a}는 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이고; R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 H이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환되는 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 C_1-C_6 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 이소-프로필, 에틸 또는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 CHF_2 또는 CF_3이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 $-C(=O)N(R^b)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^{1a}는 $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_3$ 또는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0147] 일부 실시양태에서, Z는 $CR^{1d}R^{1e}$이고; R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 독립적으로 Cl 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 H이다.

[0148] 일부 실시양태에서, R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로원자는 N 또는 O로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로원자는 O이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5-원 헤테로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 6-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 7-원 헤테로시클로알킬을 형성한다.

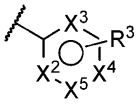
[0149] 일부 실시양태에서, R^{2a}는 H, 할로겐, CN 또는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 H이다.

[0150] 일부 실시양태에서, 고리 A 및 R^2는 1,2,5 배위이다. 일부 실시양태에서, 고리 A 및 R^2는 1,3,5 배위이다. 일부 실시양태에서, 고리 A 및 R^2는 1,4,5 배위이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 고리 A는 C_{6-10} 아릴, 5 내지 10-원 헤테로아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로시클로알킬이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 고리 A는 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐 또는 피리다지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐 또는 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리미디닐이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 고리 A는 하기이고:



[0154]

[0155] 여기서

[0156] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

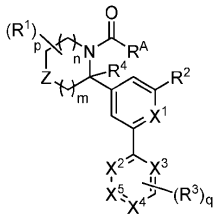
[0157] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0158] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0159] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0160] 모든 다른 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0161] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0162]

[0163] 여기서

[0164] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

[0165] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

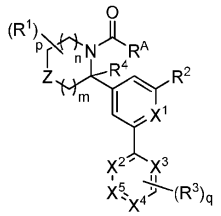
[0166] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$,

$-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0167] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0168] 모든 다른 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

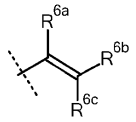
[0169] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0170]

[0171] 여기서

[0172] R^A는  이고,

[0173] 여기서

[0174] R^{6a}는 H, D, 할로겐이고, R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H 또는 D이고;

[0175] Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고; 여기서

[0176] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 임의로 치환된 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0177] 각각의 R^1은 독립적으로 H, -OH, 플루오린, C_1-C_3-알킬 또는 C_1-C_3-플루오로알킬이거나,

[0178] 또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께, C_3-C_4-시클로알킬을 형성하고,

[0179] X^1은 N 또는 CH이고;

[0180] R^2는 클로로이고;

[0181] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 클로로, 플루오로, $-O-C_1$-C_4 알킬, $-NH_2$, $-NH-C_1$-C_4 알킬, $-NH-C_{2-3}$-알킬-$N(CH_3)_2$, $-C(=O)N(H)_2$ 또는 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이거나;

[0182] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴 고리를 형성하고;

[0183] R^4는 H 또는 메틸이고;

[0184] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N 또는 CR^3이고;

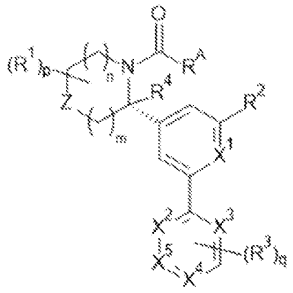
[0185] m은 1이고;

[0186] n은 1 또는 2이고;

[0187] p는 6 또는 8이고;

[0188] q는 2 내지 5의 정수이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIIx)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



[0190] 화학식(IIIx)

[0191] 여기서



[0192] R^A는 이고, 여기서

[0193] R^{6a}, R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H이고;

[0194] Z는 O이고;

[0195] 각각의 R^1은 독립적으로 H 또는 메틸이며, 단 2개 이하의 R^1은 메틸이고;

[0196] X^1은 CH이고;

[0197] R^2는 염소이고;

[0198] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, -O-CH_3, -NH_2, -NH-CH_3 또는 메틸이고;

[0199] R^4는 H이고;

[0200] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N 또는 CR^3이고;

[0201] 여기서 X^2, X^3, X^4 및 X^5 중 적어도 1개, 그러나 3개 이하는 N이고;

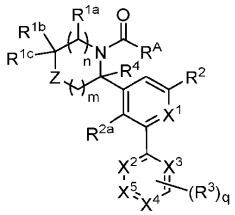
[0202] m은 1이고;

[0203] n은 1이고;

[0204] p는 6이고;

[0205] q는 2-4의 정수이다.

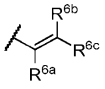
[0206] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



화학식 (IIIa)

[0207]

[0208] 여기서

[0209] R^A는  이고, 여기서

[0210] R^{6a}는 H, D 또는 클로로이고, R^{6b} 및 R^{6c}는 독립적으로 H 또는 D이고;

[0211] Z는 O, $S(=O)_2$, $CR^{1d}R^{1e}$ 또는 NR^7이고; 여기서

[0212] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 C_3-C_5 시클로알킬이고;

[0213] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;

[0214] 각각의 R^{1b}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0215] 각각의 R^{1c}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나;

[0216] 또는 R^{1b} 및 R^{1c}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, C_3-C_5 시클로알킬을 형성하고;

[0217] 각각의 R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 H, 플루오로, 히드록시 또는 메틸이고;

[0218] X^1은 N 또는 CH이고;

[0219] R^2는 할로겐이고;

[0220] R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0221] X^2, X^3, X^4 및 X^5는 각각 독립적으로 N 또는 CR^3이고;

[0222] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)NH_2$ 또는 C_1-C_4 알킬이거나;

[0223] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0224] 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이고;

[0225] 각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬이고, 여기서 알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 또는 $-C_1$-C_4 알킬-N(메틸)$_2$로 임의로 치환되고;

[0226] m은 1 또는 2이고,

[0227] n은 1 또는 2이고;

[0228] p는 6 또는 8이고;

[0229] q는 1-10의 정수이다.

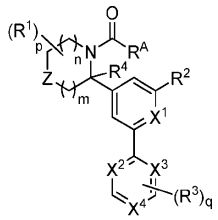
[0230] 일부 실시양태에서, X^2는 N이다. 일부 실시양태에서, X^2는 NR^{3a}이다. 일부 실시양태에서, X^2는 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^3은 N이다. 일부 실시양태에서, X^3은 NR^{3a}이다. 일부 실시양태에서, X^3은 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^4는 N이다. 일부 실시양태에서, X^4는 NR^{3a}이다. 일부 실시양태에서, X^4는 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^5는 N이다. 일부 실시양태에서, X^5는 NR^{3a}이다. 일부 실시양태에서, X^5는 CR^3이다.

[0231] 일부 실시양태에서, X^2는 N이고; X^3, X^4 및 X^5는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^3은 N이고; X^2, X^4 및 X^5는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^4는 N이고; X^2, X^3 및 X^5는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^5는 N이고; X^2, X^3 및 X^5는 각각 CR^3이다.

[0232] 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3은 각각 N이고; X^4 및 X^5는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^5는 N이고; X^3 및 X^4는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^4 및 X^5는 N이고; X^2 및 X^3은 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^3 및 X^4는 N이고; X^2 및 X^5는 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^2, X^3 및 X^4는 각각 N이고; X^5는 CR^3이다.

[0233] 모든 다른 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0234] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (IIIb)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식(IIIb)

[0235]

[0236] 여기서

[0237] X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 N, NR^{3a} 또는 CR^3이고;

[0238] 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0239] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다.

[0240] 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3은 각각 독립적으로 N이고; X^4는 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^4는 각각 독립적으로 N이고; X^3은 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^4는 N이고; X^2 및 X^3은 각각 CR^3이다. 일부 실시양태에서, X^2, X^3 및 X^4는 각각 N이다.

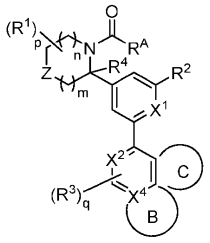
[0241] 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0242] 일부 실시양태에서, 고리 A는 퀴녹살린, 나프티리딘, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피롤로피리딘, 트리아

졸로피리딘 또는 퓨린이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 퀴녹살린 또는 나프티리딘이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피롤로피리딘, 트리아졸로피리딘 또는 퓨린이다.

[0243] 모든 다른 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0244] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



화학식 (IV)

[0245]

[0246] 여기서

[0247] X^2는 N 또는 CR^3이고;

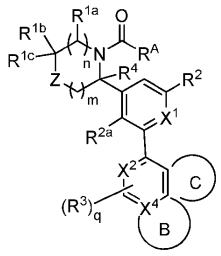
[0248] X^4는 N 또는 C이고;

[0249] 고리 B는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이거나; 또는

[0250] 고리 C는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이다.

[0251] 모든 다른 치환기는 상기 정의된 바와 같다.

[0252] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다:



화학식 (IVa)

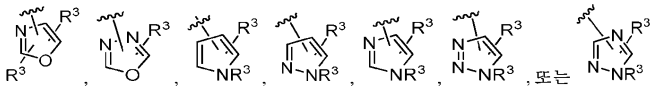
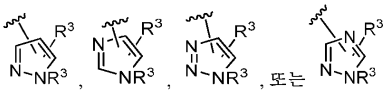
[0253] .

[0254] 일부 실시양태에서, 고리 B는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐, 피라지닐, 피롤릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴 또는 티오페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐 또는 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 B는 피롤릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴이다.

[0255] 일부 실시양태에서, 고리 C는 임의로 치환된 5 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 C는 피리디닐, 피라지닐, 피롤릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴 또는 티오페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 C는 피리디닐 또는 피라지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 C는 피롤릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 고리 A는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 N 또는 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴이다.

[0257] 일부 실시양태에서, 고리 A는 트리아지닐, 피롤릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티오페닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 또는 테트라졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 트리아지닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 테트라졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 트리지닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피롤릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이미다졸릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 피라졸릴이다.

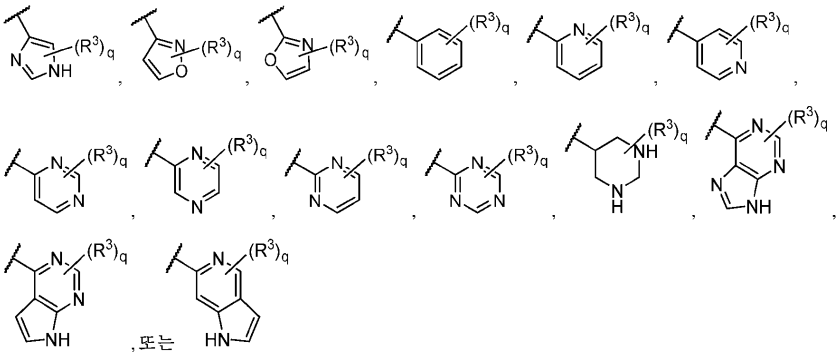
[0258] 일부 실시양태에서, 고리 A는 , 또는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 , 또는 이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 이다.

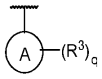
[0260] 일부 실시양태에서, 고리 A는 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭이고, 완전 또는 부분 포화일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다.

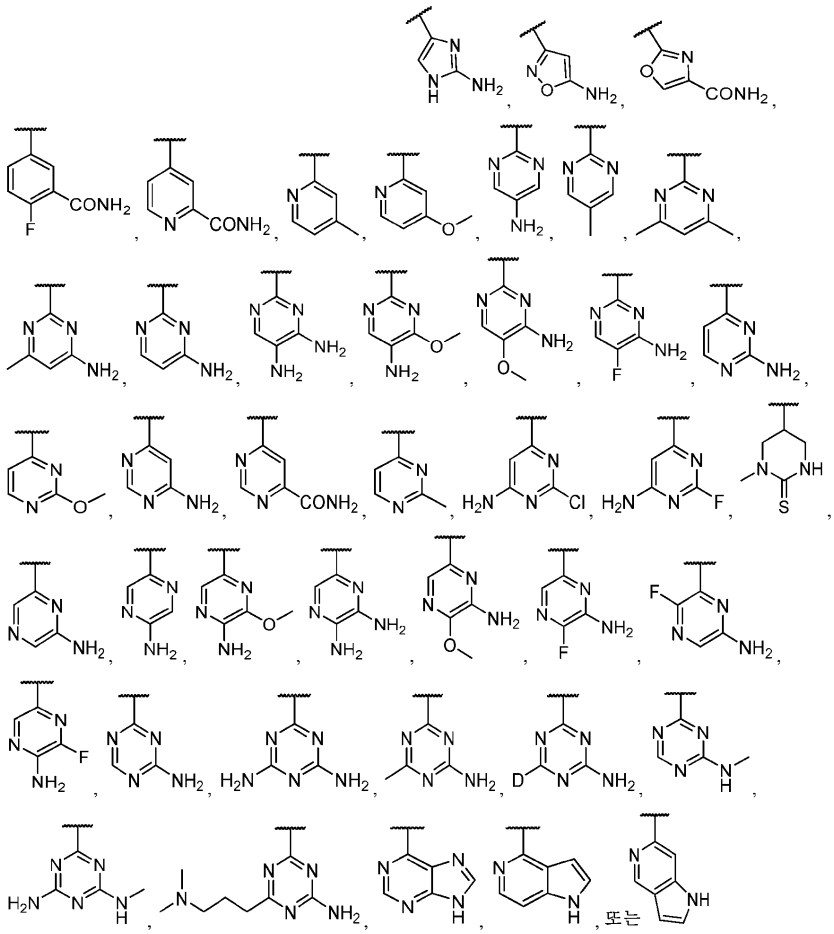
[0261] 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 테트라히드로피란, 피롤리딘 또는 테트라히드로푸란이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 고리 A는



[0263] 이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 는

[0265] 
이다.

[0266] 일부 실시양태에서, Z는 -O- 또는 $-SO_2-$이다. 일부 실시양태에서, Z는 -O-이다. 일부 실시양태에서, Z는 $-SO_2-$이다.

[0267] 일부 실시양태에서, Z는 $C(R^1)_2$이다. 일부 실시양태에서, Z는 CF_2이다. 일부 실시양태에서, Z는 CH_2이다.

[0268] 일부 실시양태에서, Z는 NR^7이고, 여기서 R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이다. 일부 실시양태에서, Z는 $NC(=O)R^{7a}$이다. 일부 실시양태에서, Z는 $NC(=O)CH_3$이다. 일부 실시양태에서, Z는 NC(=O)(시클로프로필)이다. 일부 실시양태에서, Z는 $NS(=O)_2R^{7a}$이다. 일부 실시양태에서, Z는 $NS(=O)_2CH_3$이다. 일부 실시양태에서, Z는 $NS(=O)R^{7a}$이다.

[0269] 일부 실시양태에서, R^{7a}는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{7a}는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a}는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a}는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^{7a}는 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^{7a}는 시클로프로필이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐 또는 -OH이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립

적으로 H, F, Cl, OH, CH_3, CF_3 또는 CHF_2이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H, F 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 H 또는 CH_3이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 $-C(=O)N(R^b)_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1은 독립적으로 $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_3$ 또는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로프로필을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로부틸을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 시클로펜틸을 형성한다.

[0273] 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 원자 또는 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 4 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 옥세테닐을 형성한다.

[0274] 일부 실시양태에서, X^1은 N이다. 일부 실시양태에서, X^1은 CR^2이다.

[0275] 일부 실시양태에서, R^2는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2는 할로겐 또는 CN이다. 일부 실시양태에서, R^2는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^2는 Cl 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R^2는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R^2는 F이다. 일부 실시양태에서, R^2는 CN이다.

[0276] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$, $-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다.

[0277] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 CH_3, CF_3, CHF_2 또는 $-OCH_3$이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원

헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H, 할로겐, $-N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$ 또는 $-C(=O)NH_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H, Cl, F, $-NH_2$ 또는 $-C(=O)NH_2$이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H, $-NH_2$ 또는 $-C(=O)NH_2$이다.

[0280] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 H이다.

[0281] 일부 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 옥소 (=O)이다.

[0282] 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3 또는 2개의 R^{3a} 또는 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 2개의 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

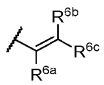
[0285] 일부 실시양태에서, 인접한 원자 상의 R^3 및 R^{3a}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0286] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3a}는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3a}는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{3a}는 독립적으로 H이다.

[0287] 일부 실시양태에서, R^4는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4는 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, R^4는 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0288] 일부 실시양태에서, R^A는 마이클 수용자를 포함하는 반응성 기이다. 일부 실시양태에서, R^A는 황 기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 기이다.

[0289] 일부 실시양태에서, R^A는 하기이고:

[0290] 

[0291] 여기서

[0292] R^{6a}는 H, D, 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이고,

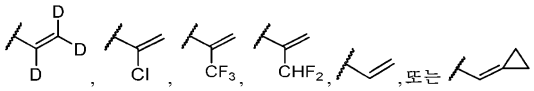
[0293] R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H 또는 D이거나;

[0294] 또는 R^{6b} 및 R^{6d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0295] 일부 실시양태에서, R^{6a}는 H 또는 D이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 D이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 Br, Cl 또는 F이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 Br이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 Cl이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 F이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 CF_3 또는 CHF_2이다.

[0296] 일부 실시양태에서, R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 H이다. 일부 실시양태에서, R^{6b} 및 R^{6c}는 각각 독립적으로 D이다. 실시양태에서, R^{6b}는 H이고, R^{6c}는 D이다. 일부 실시양태에서, R^{6b}는 D이고, R^{6c}는 H이다.

[0297] 일부 실시양태에서, R^{6b} 및 R^{6d}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 시클로프로필 고리를 형성한다.

[0298] 일부 실시양태에서, R^A는 , , , , , 또는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 , , , , 또는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 , , 또는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 이다. 일부 실시양태에서, R^A는 이다.

[0299] 일부 실시양태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 2이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다.

[0300] 일부 실시양태에서, n은 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다.

[0301] 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시양태에서, p는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다.

[0302] 일부 실시양태에서, q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 정수이다. 일부 실시양태에서, q는 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시양태에서, q는 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 2이다. 일부 실시양태에서, q는 1이다.

[0303] 일부 실시양태에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_1-C_6 알킬(아릴), -C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), -C_1-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 -C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서 알킬 또는 헤테로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또

는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다.

[0304] 일부 실시양태에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고; 여기서 알킬 또는 헤테로알킬은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^b는 수소이다.

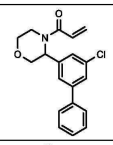
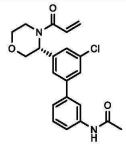
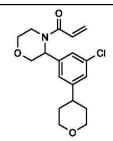
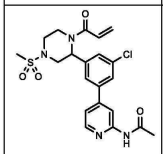
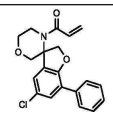
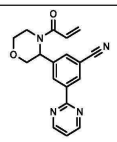
[0305] 일부 실시양태에서, 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린을 형성한다.

[0306] 다양한 가변기에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

[0307] 화학식 (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물은 키랄 또는 비키랄 형태로 존재할 수 있다. 형태는 라세미 또는 R 또는 S 배위일 수 있다.

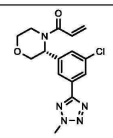
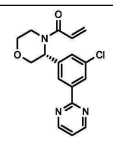
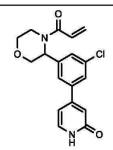
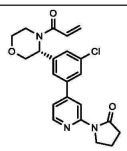
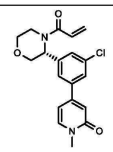
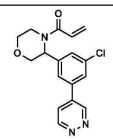
[0308] 본 개시내용의 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0309] 표 1. 개시내용의 화합물.

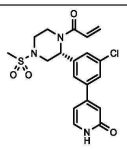
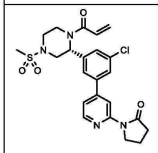
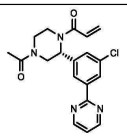
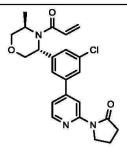
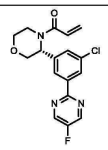
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	1	1-(3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	라세미	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.33 - 7.65 (m, 8 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.50 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.80 - 4.03 (m, 2 H) 3.10 - 3.72 (m, 3 H)
	2	(R)-N-(3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (399 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.47 - 7.67 (m, 4 H) 7.40 (t, J=7.89 Hz, 1 H) 7.29 (br d, J=7.89 Hz, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 6.36 - 6.45 (m, 1 H) 5.47 - 5.89 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.17 - 4.04 (m, 5 H) 2.22 (s, 3 H)
	5	1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.36 (br s, 1 H) 7.01 - 7.23 (m, 2 H) 6.49 - 6.62 (m, 1 H) 6.34 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 1 H) 4.31 - 4.49 (m, 1 H) 3.81 - 4.14 (m, 2 H) 3.72 - 4.00 (m, 3 H) 3.33 - 3.64 (m, 5 H) 2.75 (tt, J=10.51, 5.36 Hz, 1 H) 1.71 - 1.81 (m, 4 H
	6	N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (399MHz, 클로로포름-d) δ = 8.43 (br s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.89 - 5.84 (m, 1H), 4.47 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.71 (m, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 3H)
	7	1-(5-클로로-7-페닐-2H-스피로[벤조푸란-3',3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온	라세미	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) ppm 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.30 - 3.40 (m, 1 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.79 - 4.00 (m, 3 H) 4.58 - 4.71 (m, 2 H) 5.56 (dd, J=10.42, 1.63 Hz, 1 H) 6.12 - 6.21 (m, 1 H) 6.27 - 6.39 (m, 1 H) 6.95 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 2 H)
	8	3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-(피리미딘-2-일)벤조니트릴	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 - 8.21 (m, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.51 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 4.41 (s, 3 H) 3.85 - 4.06 (m, 2 H)

[0310]

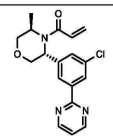
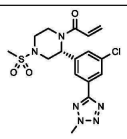
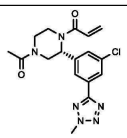
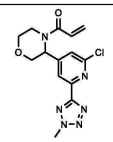
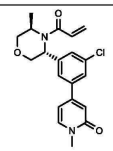
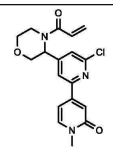
[0311]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	9	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 - 8.21 (m, 2 H) 7.50 - 7.63 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.51 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 4.41 (s, 3 H) 3.85 - 4.06 (m, 2 H)
	10	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.97 - 3.92 (m, 3 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 4.56 (d, J=12.06 Hz, 1 H) 5.79 (d, J=10.30 Hz, 2 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 6.53 - 6.70 (m, 1 H) 7.24 (t, J=4.71 Hz, 1 H) 7.47 - 7.67 (m, 1 H) 8.29 - 8.60 (m, 2 H) 8.82 (d, J=4.82 Hz, 2 H)
	11	4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.60 (br s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.63 - 6.49 (m, 2H), 6.46 - 6.36 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 2.91 (m, 3H)
	12	(R)-1-(4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.15 - 1.30 (m, 1 H) 2.15 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.68 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 2.74 - 3.73 (m, 1 H) 3.48 - 3.71 (m, 1 H) 3.80 - 4.02 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.77 (dd, J=10.42, 1.38 Hz, 2 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 6.49 - 6.64 (m, 1 H) 7.19 (br d, J=4.64 Hz, 1 H) 7.51 - 7.71 (m, 3 H) 8.38 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H)
	13	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.42 - 7.68 (m, 3 H) 7.36 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=1.63 Hz, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.35, 1.82 Hz, 1 H) 5.16 - 6.07 (m, 1 H) 4.45 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 3.99 (dd, J=11.23, 3.20 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.30, 3.64 Hz, 1 H) 2.51 - 3.83 (m, 6 H)
	14	1-(3-(3-클로로-5-(피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.19 - 3.83 (m, 3 H) 3.88 - 4.06 (m, 2 H) 4.48 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.35, 1.82 Hz, 2 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 7.50 - 7.86 (m, 4 H) 9.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.43 (d, J=1.25 Hz, 1 H)

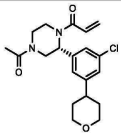
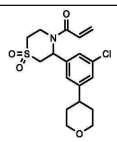
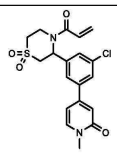
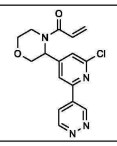
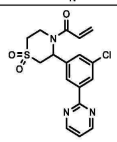
[0312]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	15	(R)-4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.63 (br s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.45 (br d, J=6.65 Hz, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 6.56 (br d, J=6.90 Hz, 1 H) 6.42 - 6.52 (m, 1 H) 6.42 - 6.52 (m, 1 H) 5.88 (d, J=10.79 Hz, 1 H) 4.46 (br d, J=12.67 Hz, 1 H) 3.49 - 4.11 (m, 2 H) 3.16 (br d, J=9.41 Hz, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 2.83 (s, 3 H)
	16	(R)-1-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 7.41 (br s, 1 H) 7.28 (br s, 1 H) 6.57 - 6.69 (m, 1 H) 6.41 - 6.53 (m, 1 H) 5.63 - 6.23 (m, 1 H) 5.86 (dd, J=10.45, 1.41 Hz, 1 H) 4.47 (br d, J=12.59 Hz, 1 H) 4.15 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 3.75 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 3.03 - 3.38 (m, 2 H) 2.78 - 2.93 (m, 4 H) 2.69 (t, J=8.07 Hz, 2 H) 2.17 (quin, J=7.58 Hz, 2 H)
	17	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.81 (d, J=4.85 Hz, 2 H) 8.27 - 8.46 (m, 2 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 6.20 - 6.79 (m, 2 H) 5.10 - 6.08 (m, 2 H) 4.14 - 4.98 (m, 2 H) 3.57 - 4.09 (m, 2 H) 2.96 - 3.55 (m, 2 H) 2.04 - 2.18 (m, 3 H)
	18	1-(4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 2.17 (quin, J=7.62 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 3.57 - 3.76 (m, 1 H) 3.81 (br d, J=11.67 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.67, 3.14 Hz, 1 H) 4.16 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 4.23 - 4.35 (m, 1 H) 4.82 - 4.92 (m, 1 H) 5.61 - 5.74 (m, 1 H) 6.29 - 6.37 (m, 1 H) 6.40 - 6.68 (m, 1 H) 7.20 (dd, J=5.21, 1.57 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.40 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=0.88 Hz, 1 H)
	19	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.65 - 8.68 (m, 2 H) 8.30 - 8.50 (m, 2 H) 7.44 - 7.68 (m, 1 H) 6.59 (dd, J=16.81, 10.42 Hz, 1 H) 6.43 (dd, J=16.69, 1.88 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.48, 1.94 Hz, 1 H) 4.54 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 3.90 - 4.01 (m, 2 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.82 Hz, 2 H) 2.81 - 3.52 (m, 1 H)

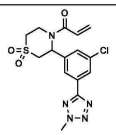
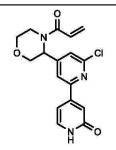
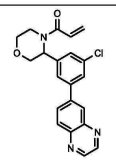
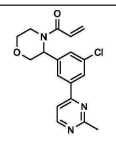
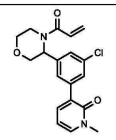
[0313]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	20	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.80 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.19 (m, 2H), 5.63 (br s, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.41 - 3.99 (m, 3H), 3.80 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.46 (br d, J=6.8 Hz, 3H)
	21	(R)-1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.02 - 7.86 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.28 (dd, J=2.0, 16.7 Hz, 1H), 6.07 - 5.79 (m, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.39 - 3.87 (m, 2H), 3.48 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.93 (s, 4H)
	22	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.84 (s, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 6.61 (m, 1H), 6.29 - 6.13 (m, 1H), 5.86 - 5.51 (m, 2H), 4.98 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (d, J=1.5 Hz, 3H), 4.14 (br dd, J=4.9, 14.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H)
	23	1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.39 (br s, 1 H) 3.64 (td, J=11.79, 2.81 Hz, 1 H) 3.78 (br s, 1 H) 3.92 (dd, J=12.51, 3.50 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.38, 3.38 Hz, 1 H) 4.46 (s, 3 H) 4.51 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.85 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 2 H) 6.41 - 6.50 (m, 1 H) 6.53 - 6.69 (m, 1 H) 7.52 (br s, 1 H) 8.26 (br s, 1 H)
	24	4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.41 (br s, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 6.49 - 6.79 (m, 2 H) 6.33 (br d, J=15.69 Hz, 2 H) 5.69 (br s, 1 H) 4.77 - 4.92 (m, 1 H) 4.27 (br s, 1 H) 4.11 (br s, 1 H) 3.77 - 4.00 (m, 2 H) 3.63 (br s, 4 H) 1.43 (br d, J=6.02 Hz, 3 H)
	25	4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-1'-메틸-(2,4'-비피리딘)-2'(1'H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.05 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.55 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.12 - 5.82 (m, 2H), 4.61 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (br dd, J = 2.9, 12.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 5H), 3.64 - 3.31 (m, 1H)

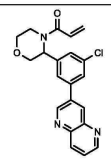
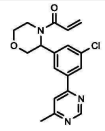
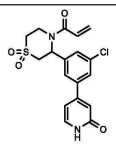
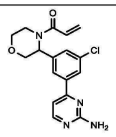
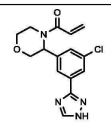
[0314]

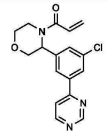
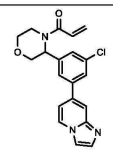
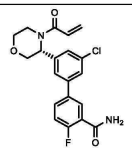
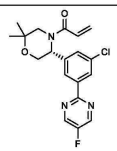
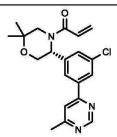
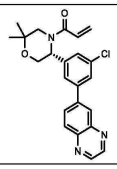
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	26	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)퍼페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.43 - 7.01 (m, 3H), 6.98 - 6.34 (m, 1H), 6.26 - 6.10 (m, 1H), 5.87 - 5.31 (m, 2H), 4.66 (br s, 1H), 4.14 (br dd, J=3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.93 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 3.85 - 3.58 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.51 (m, 4H)
	28	1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	라세미	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.71 - 1.87 (m, 4 H) 2.77 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 3.10 (br d, J=14.26 Hz, 1 H) 3.17 - 3.30 (m, 1 H) 3.39 - 3.57 (m, 3 H) 3.63 (br t, J=13.32 Hz, 1 H) 3.84 (br d, J=14.88 Hz, 1 H) 4.09 (br d, J=11.26 Hz, 2 H) 4.64 (br s, 1 H) 5.90 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 6.10 (br s, 1 H) 6.41 - 6.65 (m, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H)
	29	4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	라세미	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.77 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=2.1, 7.1 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=2.1, 16.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.80 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.76 (br dd, J=6.0, 15.0 Hz, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.15 (br dd, J=2.6, 13.5 Hz, 1H)
	30	1-(3-(2-클로로-6-(피리다진-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.78 (br s, 1 H) 9.33 (br s, 1 H) 7.59 - 8.15 (m, 3 H) 6.40 - 6.65 (m, 2 H) 5.85 (br s, 2 H) 4.47 (br s, 1 H) 3.90 - 4.05 (m, 2 H) 3.66 (br s, 2 H) 3.32 (br s, 1 H)
	31	1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.83 (d, J=4.89 Hz, 2 H) 8.36 - 8.51 (m, 2 H) 7.39 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 7.28 (br s, 0.5 H) 7.26 (s, 0.5 H) 6.54 - 6.66 (m, 1 H) 6.51 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.15 (br s, 1 H) 5.89 (dd, J=10.29, 1.76 Hz, 1 H) 4.73 (br s, 1 H) 3.96 (dt, J=14.96, 3.31 Hz, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 1 H) 3.74 (br t, J=13.05 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J=15.06, 6.02 Hz, 1 H) 3.28 (td, J=13.11, 4.14 Hz, 1 H) 3.13 (dd, J=13.80, 2.76 Hz, 1 H)

[0315]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	32	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.13 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.39 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.55 - 6.67 (m, 1 H) 6.45 - 6.53 (m, 1 H) 6.19 (br s, 1 H) 5.91 (dd, J=10.23, 1.69 Hz, 1 H) 4.57 - 4.85 (m, 1 H) 4.42 (s, 3 H) 3.91 (dt, J=14.96, 3.37 Hz, 1 H) 3.73 (br t, J=13.11 Hz, 1 H) 3.50 (dd, J=15.12, 5.96 Hz, 1 H) 3.26 (td, J=13.05, 3.89 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.87, 2.82 Hz, 1 H)
	33	4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'(1'H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.18 - 3.46 (m, 1 H) 3.53 - 3.84 (m, 2 H) 3.87 - 4.06 (m, 2 H) 4.46 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 5.66 - 5.97 (m, 2 H) 6.39 - 6.67 (m, 2 H) 6.99 (dd, J=6.82, 1.19 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.43 (d, J=6.88 Hz, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 1 H) 7.70 - 7.90 (m, 1 H)
	34	1-(3-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.00 (dd, J = 1.7, 12.4 Hz, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.90 (dd, J = 10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 1.9, 16.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 2.2, 10.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H)
	35	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) ppm 2.81 (s, 3 H) 3.12 - 3.75 (m, 3 H) 3.76 - 4.10 (m, 3 H) 4.51 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 1 H) 6.39 - 6.45 (m, 1 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 7.48 - 7.70 (m, 2 H) 8.04 (s, 2 H) 8.70 (br d, J=5.13 Hz, 1 H)
	36	3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.67 (br d, J=7.75 Hz, 2 H) 7.48 (dd, J=7.00, 2.00 Hz, 2 H) 7.34 (dd, J=6.69, 1.81 Hz, 1 H) 6.49 - 6.63 (m, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 1 H) 6.26 (t, J=6.82 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.48 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=11.13, 3.00 Hz, 1 H) 3.88 (dd, J=12.19, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.05 - 3.60 (m, 2 H)

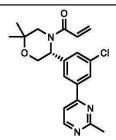
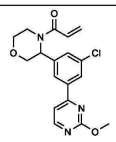
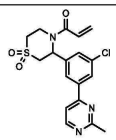
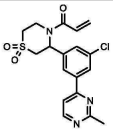
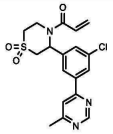
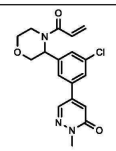
[0316]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	37	1-(3-(3-클로로-5-(1,5-나프티리딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.20 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 9.05 (dd, J=4.13, 1.38 Hz, 1 H) 8.41 - 8.64 (m, 2 H) 7.50 - 7.90 (m, 4 H) 6.54 - 6.69 (m, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.80 - 4.37 (m, 3 H) 2.79 - 3.79 (m, 3 H)
	38	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) ppm 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.60 (br s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.75 - 3.86 (m, 3 H) 3.93 (dd, J=12.36, 3.58 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=11.29, 3.14 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.39 - 6.46 (m, 1 H) 6.53 - 6.62 (m, 1 H) 7.56 (s, 2 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 9.15 (s, 1 H)
	39	4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 11.68 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (br d, J=19.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=1.8, 16.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.80 (br d, J=11.1 Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.33 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 3.76 (br dd, J=5.5, 14.9 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.15 (br d, J=11.4 Hz, 1H)
	40	1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.01 - 3.91 (m, 3 H) 3.91 - 4.10 (m, 2 H) 4.50 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 5.27 (br s, 2 H) 5.79 (dd, J=10.41, 1.64 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.54 - 6.64 (m, 1 H) 7.01 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 7.63 (br s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 8.36 (d, J=5.26 Hz, 1 H)
	41	1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.64 (td, J=11.80, 2.76 Hz, 3 H) 3.92 (dd, J=12.36, 3.58 Hz, 1 H) 4.00 (br d, J=8.66 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 4.45 - 4.56 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.63 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 7.55 (br d, J=15.56 Hz, 1 H) 8.07 (s, 2 H) 8.29 (s, 1 H)

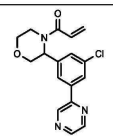
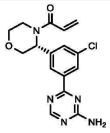
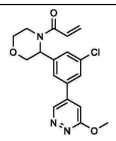
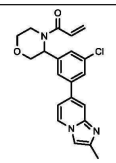
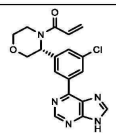
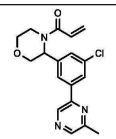
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	42	1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.28 (s, 1H), 8.80 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 - 7.99 (m, 2H), 7.70 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.33 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.8, 10.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.0, 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.5, 12.4 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 2.6, 11.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.06 (m, 1H)
	43	1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.78 - 7.47 (m, 6H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.34 (m, 1H), 5.81 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (br dd, J = 1.0, 11.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.18 (m, 1H)
	44	(R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.31 (dd, J = 2.5, 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 3H), 7.23 (dd, J = 8.6, 11.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 1H), 6.64 - 6.51 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.7, 10.5 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.1, 11.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.5, 12.2 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 2.4, 11.9 Hz, 3H)
	45	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.03 (s, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94 - 6.69 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 1.5, 16.5 Hz, 1H), 5.77 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.31 (m, 1H), 4.35 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.11 - 2.74 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)
	46	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 - 6.63 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 2.0, 16.5 Hz, 1H), 5.85 - 5.71 (m, 1H), 5.55 - 5.15 (m, 1H), 4.36 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.15 - 2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)
	47	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (s, 2 H) 1.31 (s, 2 H) 1.58 (br s, 1 H) 4.19 (br s, 1 H) 5.63 - 5.88 (m, 1 H) 6.31 - 6.72 (m, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.00 (br d, J=8.55 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.89 (d, J=8.33 Hz, 1 H)

[0317]

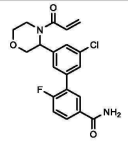
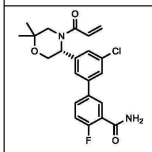
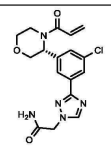
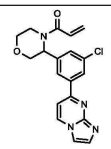
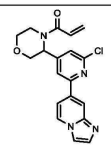
[0318]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	48	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.70 (br d, 1 H) 8.04 (br s, 2 H) 7.41 - 7.76 (m, 2 H) 6.37 - 6.65 (m, 2 H) 5.79 (br dd, 2 H) 4.07 - 4.35 (m, 2 H) 3.00 - 3.59 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 1.18 - 1.32 (m, 6 H)
	49	1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.34 (br s, 1 H) 3.51 - 3.85 (m, 2 H) 3.86 - 4.02 (m, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 4.50 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.38, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 7.33 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.65 (br s, 1 H) 8.06 (br s, 2 H) 8.58 (d, J=5.13 Hz, 1 H)
	50	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.04 - 3.30 (m, 2 H) 3.53 (dd, J=15.13, 6.00 Hz, 1 H) 3.59 - 3.73 (m, 1 H) 3.96 (br d, J=15.13 Hz, 1 H) 4.58 (br s, 1 H) 5.89 - 6.03 (m, 1 H) 6.34 (br s, 1 H) 6.49 - 6.70 (m, 2 H) 7.24 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 8.06 (br d, J=18.89 Hz, 2 H) 8.22 (d, J=6.25 Hz, 1 H)
	51	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.03 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.73 (m, 2 H) 3.96 (br d, J=13.88 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 5.96 (br d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.33 (br s, 1 H) 6.50 - 6.69 (m, 2 H) 7.22 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 8.05 (br d, J=15.26 Hz, 2 H) 8.20 (br s, 1 H)
	52	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.72 (s, 3 H) 3.07 - 3.33 (m, 2 H) 3.53 (dd, J=15.13, 6.00 Hz, 1 H) 3.70 (br t, J=13.70 Hz, 1 H) 3.95 (dt, J=15.13, 3.00 Hz, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 5.94 (dd, J=10.32, 1.56 Hz, 1 H) 6.28 (br s, 1 H) 6.45 - 6.70 (m, 2 H) 7.48 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.06 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H)
	53	5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.34 (br s, 1 H) 3.64 (br t, J=10.88 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.87 - 4.14 (m, 3 H) 4.45 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (br d, J=10.01 Hz, 2 H) 6.36 - 6.65 (m, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.36 - 7.80 (m, 3 H) 7.97 (s, 1 H)

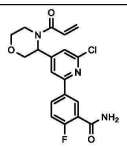
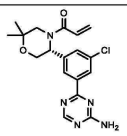
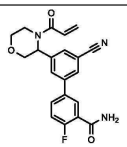
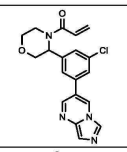
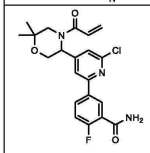
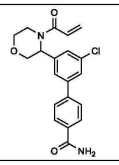
[0319]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	54	1-(3-(3-클로로-5-(피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.10 - 3.68 (m, 2 H) 3.70 - 4.05 (m, 3 H) 4.52 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.42, 1.76 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 7.62 (br s, 1 H) 7.90 - 8.13 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H)
	55	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.12 - 3.87 (m, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.60 (br s, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 6.40 - 6.46 (m, 1 H) 6.54 - 6.64 (m, 1 H) 7.52 - 7.75 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.41 (br s, 1 H) 8.68 (s, 1 H)
	56	1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.35 (br s, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.57 Hz, 2 H) 3.81 - 4.05 (m, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 4.47 (br d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.29, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.72 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.47 - 7.85 (m, 3 H) 9.06 (s, 1 H)
	57	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 3.24 - 3.67 (m, 2 H) 3.67 - 4.06 (m, 3 H) 4.48 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.54 - 6.63 (m, 1 H) 6.96 (dd, J=7.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.54 (s, 2 H) 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 8.08 (d, J=7.03 Hz, 1 H)
	58	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.16 - 3.91 (m, 3 H) 3.93 - 4.08 (m, 2 H) 4.60 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.54, 1.63 Hz, 2 H) 6.40 - 6.51 (m, 1 H) 6.64 (dd, J=16.81, 10.54 Hz, 1 H) 7.47 - 7.82 (m, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.74 (br s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H)
	59	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.79 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.26 (m, 1H), 5.80 (dd, J=1.8, 10.4 Hz, 2H), 4.53 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 2.92 (m, 3H), 2.64 (s, 3H)

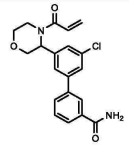
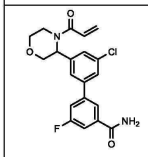
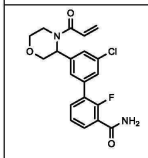
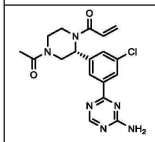
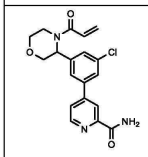
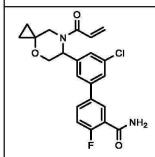
[0320]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	60	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-6-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 4H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 1H), 5.67 - 5.27 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.31 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 2.86 (m, 1H)
	61	(R)-3'-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.15 (br d, J=9.06 Hz, 5 H) 1.12 - 1.12 (m, 1 H) 2.83 - 3.17 (m, 1 H) 3.76 - 4.32 (m, 3 H) 5.19 - 5.57 (m, 1 H) 5.74 (br d, J=9.89 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=16.57, 2.15 Hz, 1 H) 6.66 - 6.96 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.58 (br s, 1 H) 7.70 (br s, 2 H) 7.85 (br s, 2 H) 7.88 (dd, J=6.74, 2.21 Hz, 1 H)
	62	(R)-2-(3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세트아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.09 - 3.79 (m, 2 H) 3.86 - 4.05 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 2 H) 5.71 - 5.84 (m, 2 H) 6.33 - 6.49 (m, 2 H) 6.52 - 6.66 (m, 1 H) 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 7.99 - 8.13 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)
	63	1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.23 - 3.77 (m, 3 H) 3.79 - 4.06 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (br d, J=10.51 Hz, 2 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 7.39 (br d, J=6.75 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.15 (br s, 2 H) 8.57 (br d, J=6.88 Hz, 1 H)
	64	1-(3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.46 (br s, 1H), 8.29 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 5.86 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 4.49 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.94 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H)

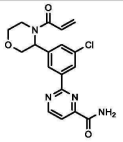
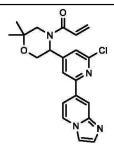
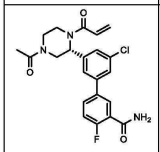
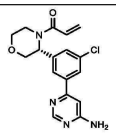
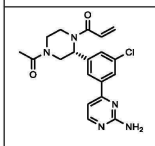
[0321]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	65	5-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.65 (dd, J=2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.24 (br d, J=2.8 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.63 - 6.54 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 5.84 (br d, J=11.7 Hz, 3H), 4.49 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.36 (br s, 1H)
	66	(R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.85 - 3.60 (m, 2 H) 4.00 - 5.25 (m, 3 H) 5.62 (br s, 2 H) 5.78 (br d, J=10.04 Hz, 2 H) 6.40 - 6.60 (m, 2 H) 7.43 - 7.75 (m, 1 H) 8.34 (s, 2 H) 8.68 (s, 1 H)
	67	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-시아노-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.13 - 3.86 (m, 3 H) 3.88 - 4.29 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=10.42, 1.38 Hz, 2 H) 5.98 (br s, 1 H) 6.37 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 6.73 (br d, J=11.42 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 - 7.99 (m, 3 H) 8.31 (dd, J=7.28, 2.38 Hz, 1 H)
	68	1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.40 - 8.67 (m, 3 H) 7.47 - 7.90 (m, 4 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 6.33 - 6.47 (m, 1 H) 5.82 (br dd, 2 H) 4.49 (br d, 1 H) 3.93 - 4.07 (m, 2 H) 3.25 - 3.86 (m, 3 H)
	69	5-(4-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.65 (dd, 1 H) 8.17 - 8.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.90 (m, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 1 H) 6.41 - 6.60 (m, 2 H) 5.71 - 5.95 (m, 3 H) 4.10 - 4.32 (m, 2 H) 2.92 - 3.65 (m, 2 H) 1.23 - 1.32 (m, 6 H)
	70	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.48-7.72 (m, 5H), 6.35-6.66 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 5.80 (br dd, J=10.4, 1.6 Hz, 2H), 4.50 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.63-4.47 (m, 4H), 2.83-3.63 ppm (m, 2H)

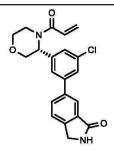
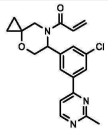
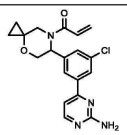
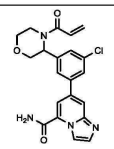
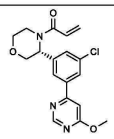
[0322]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	71	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 4H), 6.65 - 6.49 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 6.32 - 5.25 (m, 3H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 2.99 (m, 5H)
	72	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.07 - 4.02 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.77, 2.63 Hz, 1 H) 3.86 - 4.06 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.35 Hz, 1 H) 5.55 - 5.81 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.39, 1.83 Hz, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 6.33 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.40 (br d, J=9.05 Hz, 1 H) 7.48 - 7.69 (m, 4 H) 7.76 (d, J=1.34 Hz, 1 H)
	73	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1 H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.41 (br s, 1 H) 3.44 - 4.05 (m, 1 H) 3.92 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.98 - 4.05 (m, 1 H) 4.48 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 5.67 - 6.00 (m, 2 H) 6.34 - 6.45 (m, 1 H) 6.50 - 6.62 (m, 1 H) 6.68 (br s, 1 H) 7.35 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 - 7.66 (m, 4 H) 8.05 - 8.19 (m, 1 H)
	74	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.90 - 2.00 (m, 3 H) 3.35 (br s, 1 H) 3.48 - 3.92 (m, 2 H) 4.03 - 4.69 (m, 2 H) 5.50 - 5.82 (m, 2 H) 6.12 - 6.28 (m, 1 H) 6.37 - 6.74 (m, 1 H) 6.75 - 7.08 (m, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 1 H) 7.73 (br s, 2 H) 8.05 - 8.27 (m, 2 H) 8.61 (d, J=4.50 Hz, 1 H)
	75	4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.64 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.64 (br s, 4H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.81 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 5.63 (br s, 1H), 4.49 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.64 (br t, J=11.5 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H)
	76	3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.31 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.61 - 6.31 (m, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.78 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.09 (br s, 1H), 1.33 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.63 (m, 2H)

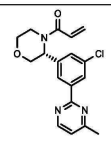
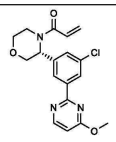
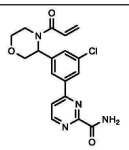
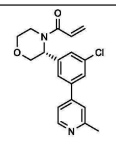
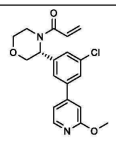
[0323]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	77	2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 2H), 8.47 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.95 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.89 (br dd, J=10.6, 16.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=2.3, 16.5 Hz, 1H), 5.78 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.52 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.31 - 3.09 (m, 1H)
	78	1-(5-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.03 (br s, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 1 H) 7.90 - 8.02 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 1 H) 6.57 - 6.78 (m, 1 H) 6.37 - 6.53 (m, 1 H) 5.66 - 5.95 (m, 2 H) 4.20 (br s, 2 H) 3.51 - 3.78 (m, 1 H) 3.10 - 3.46 (m, 1 H) 1.32 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H)
	79	(R)-3'-(4-아세틸-1-아크릴로일피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.22 - 8.36 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 7.28 - 7.38 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 6.76 - 6.95 (m, 1 H) 6.36 - 6.65 (m, 2 H) 6.13 - 6.27 (m, 1 H) 5.71 - 5.90 (m, 1 H) 4.53 - 5.42 (m, 2 H) 4.07 - 4.37 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 1 H) 3.50 - 3.67 (m, 1 H) 3.15 - 3.47 (m, 2 H) 1.97 - 2.17 (m, 3 H)
	80	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.11 - 3.50 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.76, 2.25 Hz, 1 H) 3.85 - 4.09 (m, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.07 (br s, 2 H) 5.79 (dd, J=10.38, 1.63 Hz, 2 H) 6.34 - 6.65 (m, 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.63 (br d, J=3.00 Hz, 1 H) 7.95 (br s, 2 H) 8.65 (s, 1 H)
	81	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.38 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.85-8.07 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.94-7.18 (m, 1H), 6.35-6.83 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.17-5.37 (m, 2H), 4.15-4.71 (m, 1H), 2.99-3.92 (m, 4H), 2.06-2.12 ppm (m, 3H)

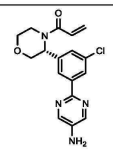
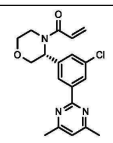
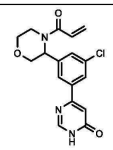
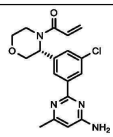
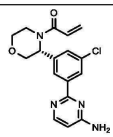
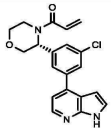
[0324]

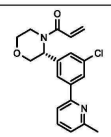
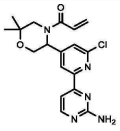
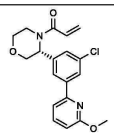
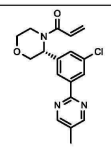
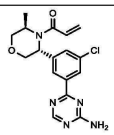
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	82	(R)-6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소인돌린-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.06 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.70 (m, 4H), 6.70-6.82 (m, 1H), 6.35-6.66 (m, 2H), 5.80 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 2H), 4.48-4.57 (m, 3H), 3.87-4.09 (m, 2H), 3.63 (td, J=11.7, 2.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 1H)
	83	1-(6-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.77 - 8.60 (m, 1H), 8.13 - 7.95 (m, 2H), 7.81 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 1H), 6.61 - 6.35 (m, 2H), 6.11 - 5.62 (m, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 3.68 (m, 2H), 3.35 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H), 0.85 - 0.75 (m, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.48 (m, 1H)
	84	1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.48 - 0.65 (m, 1 H) 0.66 - 0.74 (m, 1 H) 0.75 - 0.84 (m, 1 H) 0.95 - 1.11 (m, 1 H) 2.99 - 3.22 (m, 1 H) 3.70 - 4.20 (m, 2 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 5.29 - 5.62 (m, 2 H) 5.68 - 6.07 (m, 2 H) 6.34 - 6.61 (m, 2 H) 6.99 - 7.13 (m, 1 H) 7.59 - 7.81 (m, 1 H) 7.92 - 8.13 (m, 2 H) 8.29 - 8.40 (m, 1 H)
	85	7-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (DMSO-d6) δ : 8.49-8.69 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.86 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.75 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.89 (br dd, J=15.8, 10.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.72-5.83 (m, 1H), 5.20-5.70 (m, 1H), 4.58 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.72-4.40 (m, 3H), 3.46-3.60 (m, 1H), 2.78-3.29 (m, 1H)
	86	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.84 (s, 1H), 7.89-8.10 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.52-6.65 (m, 1H), 6.36-6.49 (m, 1H), 5.80 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.87-4.14 (m, 5H), 3.63 (td, J=11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.52-3.86 (m, 1H), 3.15-3.51 (m, 1H), 1.67 (br s, 1H)

[0325]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	87	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.65 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 2H), 7.54 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.5, 10.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J=3.0, 11.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J=3.5, 12.3 Hz, 1H), 3.64 (dt, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.85 - 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H)
	88	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 1.1, 16.6 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.8, 10.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.24 (m, 1H)
	89	4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.07 - 3.48 (m, 1 H) 3.66 (td, J=11.82, 2.38 Hz, 2 H) 3.90 - 4.09 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.44, 1.56 Hz, 2 H) 5.94 (br s, 1 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.68 (m, 1 H) 7.60 - 7.99 (m, 3 H) 8.11 (br s, 2 H) 8.78 - 9.26 (m, 1 H)
	90	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.92 (s, 3 H) 3.42 (br d, J=8.76 Hz, 1 H) 3.58 - 3.82 (m, 2 H) 3.97 (dd, J=12.51, 3.63 Hz, 1 H) 4.06 (br d, J=11.01 Hz, 1 H) 4.50 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.76 - 5.98 (m, 2 H) 6.33 - 6.48 (m, 1 H) 6.50 - 6.65 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.70 - 7.99 (m, 4 H) 8.81 (br d, J=6.00 Hz, 1 H)
	91	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.06 - 3.45 (m, 1 H) 3.46 - 3.87 (m, 2 H) 3.91 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.99 (s, 4 H) 4.48 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 6.35 - 6.48 (m, 1 H) 6.50 - 6.65 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.99 - 7.15 (m, 1 H) 7.40 - 7.79 (m, 3 H) 8.23 (d, J=5.38 Hz, 1 H)

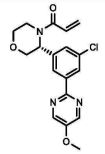
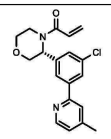
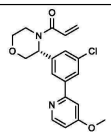
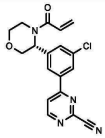
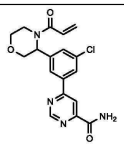
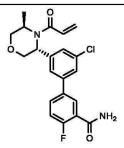
[0326]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	92	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.31 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.34-7.63 (m, 1H), 6.52-6.67 (m, 1H), 6.35-6.50 (m, 1H), 5.78 (br dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J=11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.56-3.80 (m, 2H), 2.99-3.55 (m, 2H)
	93	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.54 (s, 6 H) 3.38 (br d, J=6.80 Hz, 1 H) 3.61 (s, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 1 H) 3.87 - 4.02 (m, 3 H) 4.57 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.52, 1.75 Hz, 1 H) 6.39 - 6.45 (m, 1 H) 6.56 - 6.64 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.53 (br s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.42 (br s, 1 H)
	94	6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4(3H)-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.41 - 3.44 (m, 2 H) 3.47 - 3.56 (m, 2 H) 3.78 (br d, J=10.01 Hz, 1 H) 3.88 (br d, J=10.13 Hz, 1 H) 4.47 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.57 (br s, 1 H) 5.77 (br d, J=10.38 Hz, 1 H) 6.22 (dd, J=16.57, 2.06 Hz, 1 H) 6.71 - 7.04 (m, 2 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H)
	95	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H) 3.46 - 3.56 (m, 1 H) 3.80 (br d, J=11.63 Hz, 1 H) 3.89 (br d, J=8.63 Hz, 1 H) 4.17 (br d, J=10.51 Hz, 1 H) 4.41 (br d, J=12.13 Hz, 1 H) 5.53 (br d, J=17.64 Hz, 1 H) 5.77 (dd, J=10.44, 2.19 Hz, 1 H) 6.16 - 6.33 (m, 2 H) 6.76 - 6.94 (m, 3 H) 7.46 (br s, 1 H) 8.12 - 8.31 (m, 2 H)
	96	(R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.46 - 8.18 (m, 3H), 7.53 (br s, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 3H), 5.78 (dd, J=1.9, 10.4 Hz, 1H), 5.10 (br s, 2H), 4.54 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J=3.3, 11.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J=3.6, 12.3 Hz, 1H), 3.63 (dt, J=2.8, 11.8 Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H)
	97	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.43 (br s, 1 H) 3.65 (td, J=11.79, 2.44 Hz, 2 H) 3.87 - 4.08 (m, 2 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 1 H) 6.35 - 6.50 (m, 1 H) 6.52 - 6.74 (m, 2 H) 7.17 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 7.34 -

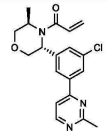
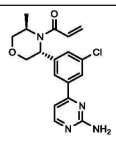
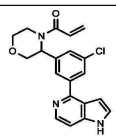
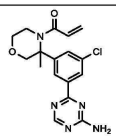
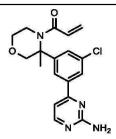
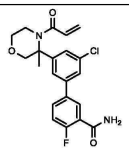
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				7.93 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=5.00 Hz, 1 H) 9.69 (br s, 1 H)
	98	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.40 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.80 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.51 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.04 (m, 3H), 2.81 (s, 3H)
	99	1-(5-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.44 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.68 - 6.41 (m, 2H), 6.06 - 5.62 (m, 2H), 5.40 - 5.18 (m, 2H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 3.75 - 3.31 (m, 1H), 3.21 - 2.83 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.23 (s, 1H)
	100	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.98 (s, 2H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.76 - 5.75 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 3.6, 12.2 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 2.6, 11.7 Hz, 3H)
	101	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.64 (s, 2H), 8.42 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.53 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 5.80 - 5.77 (m, 1H), 4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.63 (dt, J = 2.5, 11.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)
	102	1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.45 (br d, J=6.56 Hz, 3 H) 3.61 - 3.86 (m, 2 H) 4.00 (dd, J=11.56, 3.10 Hz, 1 H) 4.06 - 4.42 (m, 2 H) 4.91 (br d, J=4.41 Hz, 1 H) 5.39 - 5.75 (m, 3 H) 6.32 (br d, J=15.50 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.20 - 8.33 (m, 2 H) 8.67 (s, 1 H)

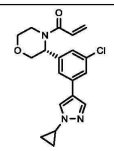
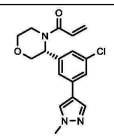
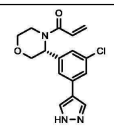
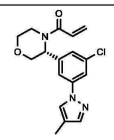
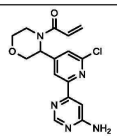
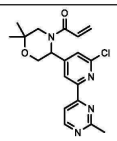
[0327]

[0328]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	103	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.47 (s, 2H), 8.43 - 8.27 (m, 2H), 7.51 (br d, J=11.1 Hz, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.9, 10.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 5H), 3.92 (dd, J=3.6, 12.2 Hz, 1H), 3.63 (dt, J=2.7, 11.7 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H)
	104	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.51-8.66 (m, 1H), 7.89-8.10 (m, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.35-6.73 (m, 2H), 5.55-6.01 (m, 2H), 4.55 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.70-4.17 (m, 3H), 3.64 (br t, J=11.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.48 ppm (br s, 3H)
	105	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.58 (br s, 1H), 7.83-8.05 (m, 2H), 7.46-7.72 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.32-6.68 (m, 2H), 5.66-5.99 (m, 2H), 4.55 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.86-4.05 (m, 6H), 3.63 ppm (br t, J=11.6 Hz, 2H)
	106	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르보니트릴	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.88 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 2H), 7.69-7.94 (m, 2H), 6.34-6.75 (m, 2H), 5.57-5.97 (m, 2H), 4.50 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.89-4.14 (m, 2H), 3.55-3.88 (m, 2H), 3.07-3.53 ppm (m, 1H)
	107	6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.22 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.14 (br s, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 7.77 (br s, 1 H) 7.59 (br s, 1 H) 6.44 - 6.59 (m, 1 H) 6.29 - 6.42 (m, 1 H) 5.64 - 5.79 (m, 2 H) 4.45 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 2.91 - 4.01 (m, 5 H)
	108	3'-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.19 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.85 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.4, 16.6 Hz, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 4.87 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.13 (ddd, J = 3.2, 5.1, 8.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 3.83 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

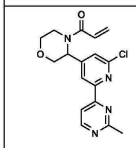
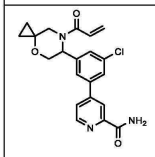
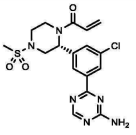
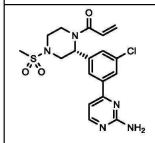
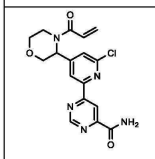
[0329]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	109	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.69 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.33 (dd, J=1.6, 16.6 Hz, 1H), 5.68 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.90 (br dd, J=4.5, 7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (dd, J=3.1, 11.6 Hz, 1H), 3.81 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 3H)
	110	1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 3.57 - 3.86 (m, 2 H) 3.98 (dd, J=11.47, 2.65 Hz, 1 H) 4.12 (br s, 1 H) 4.29 (br s, 1 H) 4.89 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 5.67 (br s, 1 H) 6.33 (br d, J=16.76 Hz, 1 H) 6.55 (br s, 1 H) 7.00 (d, J=5.29 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.36 (d, J=5.29 Hz, 1 H)
	111	1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.15 - 9.75 (m, 1 H) 8.24 - 8.41 (m, 1 H) 7.86 - 8.17 (m, 2 H) 7.48 - 7.74 (m, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 6.80 (d, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 5.63 - 6.00 (m, 2 H) 4.55 (d, 1 H) 3.82 - 4.10 (m, 2 H) 3.15 - 3.81 (m, 3 H)
	112	1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.91 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 2 H) 4.01 - 4.21 (m, 1 H) 5.51 (br s, 3 H) 6.06 - 6.51 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 8.20 - 8.44 (m, 2 H) 8.69 (s, 1 H)
	113	1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.90 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.87 - 3.98 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 5.59 (br d, J=10.01 Hz, 1 H) 5.98 (br s, 2 H) 6.19 (br d, J=15.63 Hz, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 7.09 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.33 (d, J=5.25 Hz, 1 H
	114	3'-(4-아크릴로일-3-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 2 H) 3.90 (br d, J=9.76 Hz, 2 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 5.57 (br s, 1 H) 5.83 (br s, 1 H) 6.11 - 6.46 (m, 2 H) 6.73 (br s, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.34

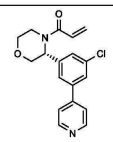
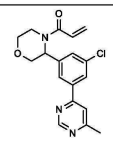
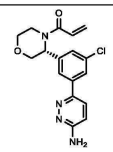
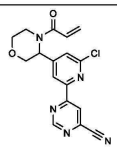
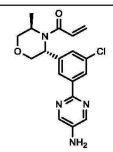
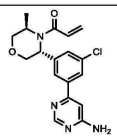
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				- 7.49 (m, 3 H) 7.67 (br s, 1 H) 8.31 (br d, J=6.13 Hz, 1 H)
	115	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.72 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.65 - 6.52 (m, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 1H), 5.79 (dd, J=1.9, 10.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.98 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=3.5, 12.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.02 (m, 4H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H)
	116	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.20 - 3.67 (m, 3 H) 3.89 (dd, J=12.23, 3.58 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.98 (dd, J=11.42, 3.26 Hz, 1 H) 4.46 (d, J=12.17 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 2 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 7.39 (s, 3 H) 7.62 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H)
	117	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.05 - 3.71 (m, 3 H) 3.86 - 4.03 (m, 2 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 5.55 - 5.89 (m, 2 H) 6.33 - 6.49 (m, 1 H) 6.51 - 6.66 (m, 1 H) 7.32 - 7.62 (m, 4 H) 7.85 (br s, 2 H)
	118	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.08 - 2.19 (m, 3 H) 3.35 (br s, 1 H) 3.62 (td, J=11.74, 2.69 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.31, 3.36 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=10.39, 1.96 Hz, 2 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 6.51 - 6.61 (m, 1 H) 7.39 (br s, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.59 - 7.78 (m, 3 H)
	119	1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.42 (br s, 1 H) 7.48 (d, J=1.00 Hz, 2 H) 6.52 - 6.69 (m, 1 H) 6.37 - 6.51 (m, 1 H) 5.64 - 5.93 (m, 2 H) 5.14 (br s, 2 H) 4.53 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 2 H) 3.02 - 3.86 (m, 3 H)
	120	1-(5-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.35 (m, 1H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.92 - 5.69 (m, 2H), 4.35 - 4.12 (m, 2H), 3.81 - 2.86 (m, 1H), 2.85 -

[0330]

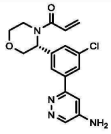
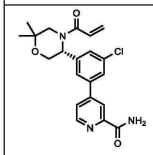
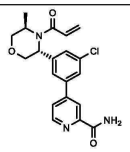
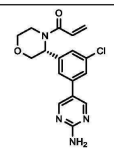
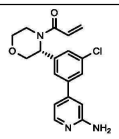
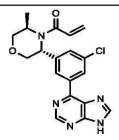
[0331]

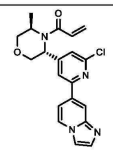
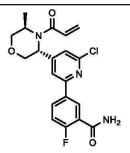
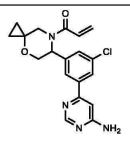
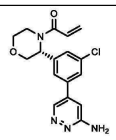
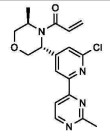
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				2.76 (m, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.24 (s, 1H)
	121	1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 6.68 - 6.54 (m, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 1H), 5.92 - 5.66 (m, 2H), 4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 2H), 3.86 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.18 (m, 1H), 2.82 (s, 1H)
	122	4-(3-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.73 - 8.56 (m, 1H), 8.52 - 8.29 (m, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.39 (m, 4H), 6.68 - 6.30 (m, 2H), 6.07 - 5.50 (m, 3H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 2.82 (m, 3H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.46 (m, 1H)
	123	(R)-1-(2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.68 (s, 1H), 8.52 - 8.29 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 6.60 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 1H), 5.85 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.54 (br s, 2H), 4.44 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.74 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.21 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 5H)
	124	(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.38 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.12 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 5.87 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.19 (br s, 2H), 4.49 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.76 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.18 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 4H)
	125	6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.30 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 8.55 (br s, 1 H) 7.83 (br s, 1 H) 7.47 - 7.64 (m, 1 H) 6.53 - 6.67 (m, 1 H) 6.40 - 6.52 (m, 1 H) 5.85 (dd, J=10.29, 1.76 Hz, 1 H) 5.77 (br s, 1 H) 4.54 (d, J=12.55 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=11.48, 3.20 Hz, 1 H) 3.94 (dd, J=12.30, 3.39 Hz, 1 H) 3.50 - 3.88 (m, 2 H) 3.07 - 3.50 (m, 1 H)

[0332]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	126	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.64 (br d, J=2.76 Hz, 2 H) 3.87 - 4.08 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=10.42, 1.88 Hz, 1 H) 5.63 - 5.76 (m, 1 H) 6.36 - 6.49 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.45 - 7.76 (m, 5 H) 8.62 - 8.75 (m, 2 H)
	127	1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.24 - 9.07 (m, 1H), 8.62 - 8.43 (m, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 1H), 6.69 - 6.37 (m, 2H), 5.97 - 5.59 (m, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.84 - 3.24 (m, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 3H)
	128	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.93 (br s, 2H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 6.00 - 5.55 (m, 2H), 4.87 (br s, 2H), 4.51 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J = 2.3, 11.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 3.80 - 2.62 (m, 3H)
	129	6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르보니트릴	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.31 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.50 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 6.46 - 6.58 (m, 1 H) 6.35 - 6.44 (m, 1 H) 5.61 - 5.90 (m, 2 H) 4.44 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 3.93 (dd, J=11.38, 3.25 Hz, 1 H) 3.87 (dd, J=12.51, 3.50 Hz, 1 H) 3.47 - 3.81 (m, 2 H) 3.02 - 3.43 (m, 1 H)
	130	1-((3R,5R)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.46 (br d, J=6.68 Hz, 3 H) 3.72 - 3.88 (m, 4 H) 4.02 (dd, J=11.62, 2.80 Hz, 1 H) 4.08 - 4.45 (m, 2 H) 4.91 (br s, 1 H) 5.63 (br s, 1 H) 6.31 (br d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.47 (br s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.17 - 8.27 (m, 3 H)
	131	1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.76 - 8.57 (m, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 1H), 6.64 - 6.40 (m, 1H), 6.32 (br d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.73 - 5.59 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 4.89 (br s, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 1.44 (br d, J = 6.6 Hz, 3H)

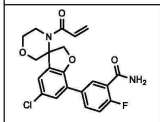
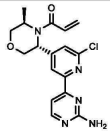
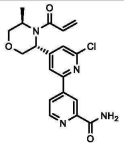
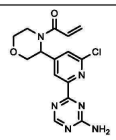
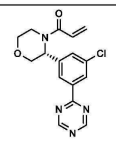
[0333]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	132	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.35 (br s, 1 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 3.88 - 4.02 (m, 2 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.55 - 4.59 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 2 H) 6.31 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.96 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.45 - 7.73 (m, 1 H) 7.86 - 8.06 (m, 2 H) 8.66 (d, J=2.63 Hz, 1 H)
	133	(R)-4-(3-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.86 - 3.70 (m, 1 H) 4.17 (br s, 2 H) 5.63 (br s, 1 H) 5.79 (br d, J=10.13 Hz, 2 H) 6.40 - 6.58 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.62 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.67 (m, 1 H) 7.97 (br s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.65 (d, J=5.13 Hz, 1 H)
	134	4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.75 - 6.47 (m, 1H), 6.40 - 6.25 (m, 1H), 5.75 - 5.61 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 3H)
	135	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.49 (s, 2H), 7.40 (s, 3H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 5.84 - 5.80 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 2H), 5.29 (br s, 2H), 4.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 2.1, 11.8 Hz, 3H)
	136	(R)-1-(3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 8.12 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.45-7.72 (m, 3H), 6.83 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.37-6.62 (m, 2H), 5.80 (dd, J=10.4, 1.5 Hz, 2H), 4.70 (br s, 2H), 4.48 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.83-4.05 (m, 2H), 3.57-3.82 (m, 2H), 3.36 ppm (br s, 1H)
	137	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.92 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.17 - 7.92 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (br d, J=16.4 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.11 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.86 (br d, J=11.4 Hz, 1H),

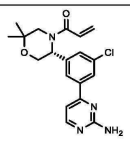
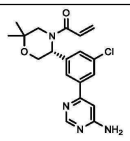
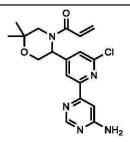
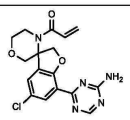
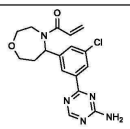
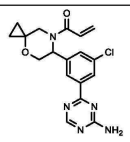
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				3.79 - 3.62 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)
	138	1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 6.74 - 6.61 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 1H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
	139	5-(4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 3.42 - 3.67 (m, 1 H) 3.80 - 3.93 (m, 1 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.09 (br d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.26 (br s, 1 H) 4.77 (br dd, J=9.11, 4.58 Hz, 1 H) 5.70 - 5.94 (m, 2 H) 6.35 (dd, J=16.69, 1.65 Hz, 1 H) 6.49 - 6.85 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.60 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.33 (ddd, J=8.65, 5.10, 2.51 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=7.34, 2.57 Hz, 1 H)
	140	1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.54 - 0.73 (m, 2 H) 0.75 - 1.04 (m, 2 H) 2.91 - 3.30 (m, 1 H) 3.77 - 4.15 (m, 2 H) 4.45 (d, J=12.05 Hz, 1 H) 5.08 (br s, 2 H) 5.75 - 6.00 (m, 2 H) 6.37 - 6.57 (m, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.69 (br d, J=6.15 Hz, 1 H) 7.96 (br s, 2 H) 8.66 (d, J=0.75 Hz, 1 H)
	141	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 5.65 - 5.43 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.30 (m, 1H)
	142	1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.71 - 6.53 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.84 (br dd, J = 4.1, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H),

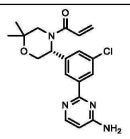
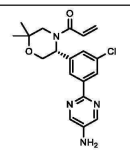
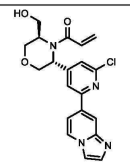
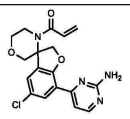
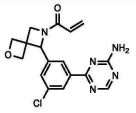
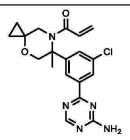
[0334]

[0335]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				4.12 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.58 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
	143	5-(4'-아크릴로일-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-2-플루오로벤즈아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.43 (dd, J=7.57, 2.44 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=8.54, 4.97, 2.50 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=11.57, 8.69 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.59 - 6.77 (m, 1 H) 6.37 - 6.50 (m, 1 H) 6.19 - 6.31 (m, 1 H) 5.88 (br s, 1 H) 5.67 (dd, J=10.38, 1.50 Hz, 1 H) 4.73 - 4.81 (m, 1 H) 4.64 - 4.73 (m, 1 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 1 H)
	144	1-((3R,5R)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.70 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (br s, 2H), 4.82 (br dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
	145	4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.70 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 1.6, 16.7 Hz, 1H), 5.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (br s, 2H), 4.82 (br dd, J = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.10 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
	146	1-(3-(2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.36 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 3.58 - 3.85 (m, 2 H) 3.87 - 4.09 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.47 Hz, 1 H) 5.54 - 6.14 (m, 3 H) 6.43 - 6.68 (m, 3 H) 7.50 - 7.69 (m, 1 H) 8.53 (br s, 1 H) 8.76 (s, 1 H)
	147	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400MHz): δ = 9.24 (s, 2H), 8.38-8.68 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 6.39-6.66 (m, 2H), 5.81 (dd, J=10.4, 1.8 Hz, 2H), 4.54 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.91-4.03 (m, 2H), 3.54-3.87 (m, 2H), 3.19-3.53 ppm (m, 1H)

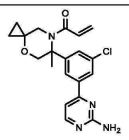
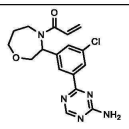
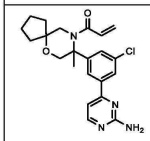
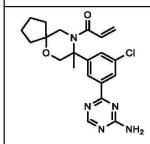
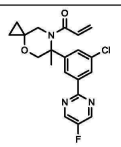
[0336]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	148	(R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 2.85 - 3.56 (m, 2 H) 4.11 - 4.29 (m, 2 H) 5.80 (br d, J=10.13 Hz, 2 H) 6.09 (br s, 1 H) 6.35 - 6.59 (m, 2 H) 7.11 (br s, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.90 - 8.16 (m, 2 H) 8.27 - 8.36 (m, 1 H)
	149	(R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.25 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 3.04 - 3.68 (m, 2 H) 4.11 - 4.29 (m, 2 H) 5.80 (br d, J=10.51 Hz, 2 H) 6.27 - 6.72 (m, 3 H) 6.98 (br s, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 7.83 - 8.00 (m, 2 H) 8.62 (br s, 1 H)
	150	1-(5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 3.13 (br s, 1 H) 3.54 (br s, 1 H) 3.98 - 4.67 (m, 2 H) 5.00 (br s, 2 H) 5.82 (br d, J=9.91 Hz, 2 H) 6.37 - 6.71 (m, 2 H) 7.36 - 7.56 (m, 2 H) 8.41 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)
	151	1-(7-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.72 (s, 1 H) 8.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.38 - 6.52 (m, 1 H) 6.22 - 6.33 (m, 1 H) 5.75 - 6.16 (m, 2 H) 5.69 (dd, J=10.32, 1.44 Hz, 1 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.80 (d, J=9.13 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 3.87 - 4.00 (m, 2 H) 3.82 (d, J=12.01 Hz, 1 H) 3.58 - 3.70 (m, 1 H) 3.35 - 3.49 (m, 1 H)
	152	1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온	라세미	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.52 (br s, 1 H) 3.31 - 3.63 (m, 3 H) 3.78 - 4.07 (m, 1 H) 4.14 (s, 1 H) 5.27 - 5.85 (m, 2 H) 6.13 (br d, J=16.75 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.31 - 7.52 (m, 3 H) 8.17 (br d, J=8.68 Hz, 2 H) 8.60 (s, 1 H)
	153	1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.49 - 0.73 (m, 2 H) 0.75 - 1.09 (m, 2 H) 3.14 (br s, 1 H) 3.62 - 4.21 (m, 2 H) 4.47 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 5.59 (br s, 2 H) 5.64 - 6.13 (m, 2 H) 6.39 - 6.67 (m, 2 H) 7.51 - 7.79 (m, 1 H) 8.32 - 8.54 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H)

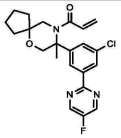
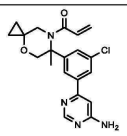
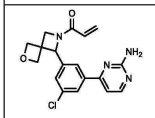
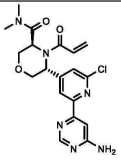
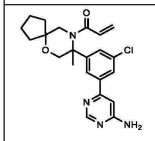
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	155	(R)-1-(5-(3-(4-아미노퍼리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.04 - 8.44 (m, 3 H) 7.35 - 7.76 (m, 1 H) 6.26 - 6.72 (m, 3 H) 5.76 (br d, J=9.76 Hz, 2 H) 4.89 - 5.35 (m, 2 H) 4.05 - 4.60 (m, 2 H) 2.76 - 3.76 (m, 2 H) 1.16 - 1.35 (m, 6 H)
	156	(R)-1-(5-(3-(5-아미노퍼리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.97 - 8.50 (m, 4 H) 7.32 - 7.52 (m, 1 H) 6.69 - 6.92 (m, 1 H) 6.33 (dd, J=16.63, 1.88 Hz, 1 H) 5.73 - 5.90 (m, 1 H) 5.26 (br s, 1 H) 3.79 (br s, 3 H) 2.88 - 3.28 (m, 1 H) 1.16 - 1.32 (m, 6 H)
	157	1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ = 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 1H), 6.13 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 3H), 3.88 (dd, J = 3.1, 11.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 7.9, 10.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H)
	158	1-(7-(2-아미노퍼리미딘-4-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 - 8.30 (m, 1 H) 8.07 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H) 6.10 - 6.21 (m, 1 H) 5.53 - 5.63 (m, 1 H) 4.96 (br s, 2 H) 4.63 - 4.76 (m, 2 H) 3.93 - 4.04 (m, 1 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 3.66 - 3.73 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.29 - 3.41 (m, 1 H)
	159	1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 1H), 8.31 - 8.18 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 6.47 - 6.28 (m, 1H), 5.94 - 5.74 (m, 1H), 5.63 - 5.47 (m, 3H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 2H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 4.06 (m, 2H)
	160	1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.60 (t, J=1.69 Hz, 1 H) 6.09 - 6.40 (m, 2 H) 5.34 - 5.75 (m, 3 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 3.48 - 3.72 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 0.98 - 1.06 (m, 1 H) 0.87 - 0.96 (m, 1 H) 0.71 - 0.83 (m, 2 H)

[0337]

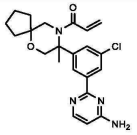
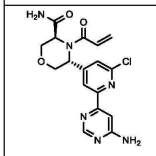
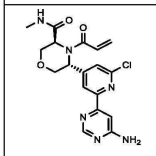
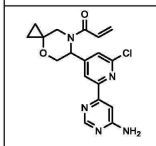
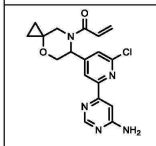
[0338]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	161	1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.37 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.53 (t, J=1.75 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 6.08 - 6.44 (m, 2 H) 5.51 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 3.83 (br t, J=11.94 Hz, 2 H) 3.48 - 3.71 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 0.96 - 1.08 (m, 1 H) 0.86 - 0.95 (m, 1 H) 0.71 - 0.82 (m, 2 H)
	162	1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온	라세미	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.70 - 1.86 (m, 2 H) 3.46 - 3.97 (m, 3 H) 4.11 - 4.60 (m, 1 H) 4.17 (dd, J=13.59, 5.48 Hz, 1 H) 5.42 (dd, J=9.65, 5.48 Hz, 1 H) 5.53 (dd, J=10.30, 5.70 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=10.41, 2.30 Hz, 1 H) 5.73 (dd, J=10.41, 2.30 Hz, 1 H) 6.05 - 6.19 (m, 1 H) 6.39 - 6.96 (m, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.74 (br d, J=3.51 Hz, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J=13.37 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=1.53 Hz, 1 H)
	163	1-(8-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.68 (br s, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.82 (br s, 2 H) 1.89 (br s, 2 H) 1.90 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.65 - 4.07 (m, 3 H) 5.15 (br s, 2 H) 5.41 - 5.69 (m, 1 H) 6.07 - 6.58 (m, 2 H) 6.99 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=1.63 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 8.36 (d, J=5.25 Hz, 1 H)
	164	1-(8-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.59 (br s, 3 H) 1.64 (br d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.78 - 1.83 (m, 2 H) 1.84 - 1.91 (m, 2 H) 3.55 (d, J=12.42 Hz, 1 H) 3.65 - 4.08 (m, 3 H) 5.47 (br s, 3 H) 6.24 (br d, J=15.69 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H)
	165	1-(6-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.66 (s, 2 H) 8.39 (s, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 6.01 - 6.43 (m, 2 H) 5.49 (br s, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 1.02 (br dd, J=10.63, 5.13 Hz, 1 H) 0.85 - 0.95 (m, 1 H) 0.78 (s, 2 H)

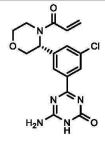
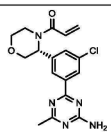
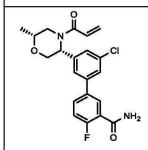
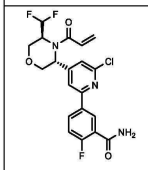
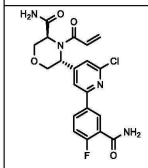
[0339]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	166	1-(8-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.61 - 1.69 (m, 2 H) 1.78 (br d, J=6.00 Hz, 2 H) 1.80 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 1.92 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 3.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.64 - 4.18 (m, 3 H) 5.38 - 5.66 (m, 1 H) 5.88 - 6.64 (m, 2 H) 7.46 (t, J=1.88 Hz, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 2 H) 8.66 (s, 2 H)
	167	1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 7.96 (t, J=1.50 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.53 (t, J=1.69 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 5.93 - 6.52 (m, 2 H) 5.51 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 4.99 (br s, 2 H) 3.74 - 3.97 (m, 2 H) 3.44 - 3.70 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 0.97 - 1.07 (m, 1 H) 0.85 - 0.96 (m, 1 H) 0.70 - 0.82 (m, 2 H)
	168	1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 4.13 (br d, J=6.00 Hz, 1 H) 4.31 (br d, J=10.51 Hz, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 2 H) 4.88 (br s, 2 H) 5.18 (br s, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 5.51 - 5.95 (m, 2 H) 6.38 (br d, J=15.01 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 7.32 - 7.45 (m, 1 H) 7.86 (br s, 1 H) 8.00 (br s, 1 H) 8.38 - 8.43 (m, 1 H)
	169	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N,N-디메틸모르폴린-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.00 - 3.26 (m, 6 H) 3.85 - 4.49 (m, 4 H) 4.88 - 5.41 (m, 4 H) 5.58 (br d, J=8.63 Hz, 1 H) 6.16 - 6.35 (m, 2 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 8.30 (br s, 1 H) 8.64 (s, 1 H)
	170	1-(8-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.71 (br d, J=4.38 Hz, 2 H) 1.73 - 1.80 (m, 2 H) 1.80 - 1.85 (m, 2 H) 1.86 - 1.91 (m, 2 H) 1.92 (s, 3 H) 3.55 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.61 - 4.19 (m, 3 H) 5.02 (br s, 2 H) 5.41 - 5.68 (m, 1 H) 5.88 - 6.57 (m, 2 H) 6.76 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.38 - 7.50 (m, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H)

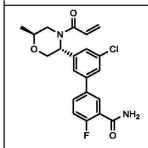
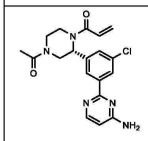
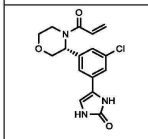
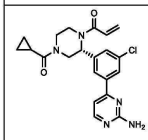
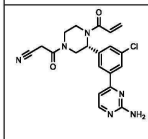
[0340]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	171	1-(8-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.64 - 1.67 (m, 2 H) 1.68 - 1.78 (m, 2 H) 1.80 (br d, J=5.13 Hz, 2 H) 1.85 - 1.92 (m, 2 H) 1.94 (s, 3 H) 3.53 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.70 - 4.24 (m, 3 H) 4.90 - 5.14 (m, 2 H) 5.34 - 5.59 (m, 1 H) 6.24 (br d, J=15.51 Hz, 2 H) 6.36 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 7.42 (t, J=1.88 Hz, 1 H) 8.28 (br d, J=1.50 Hz, 2 H) 8.33 (d, J=5.75 Hz, 1 H)
	172	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 3.44 - 3.63 (m, 1 H) 3.89 - 4.55 (m, 4 H) 5.02 - 5.16 (m, 1 H) 5.38 - 5.76 (m, 1 H) 6.07 - 6.25 (m, 1 H) 6.42 - 6.69 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 8.12 - 8.16 (m, 1 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H)
	173	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N-메틸모르폴린-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.64 (d, J=4.38 Hz, 3 H) 3.83 - 4.10 (m, 3 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 4.66 - 4.84 (m, 1 H) 4.98 (br d, J=4.38 Hz, 1 H) 5.43 - 5.61 (m, 1 H) 5.63 - 5.71 (m, 1 H) 5.96 - 6.06 (m, 1 H) 6.35 - 6.62 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.81 - 7.96 (m, 1 H) 8.08 (br d, J=3.75 Hz, 1 H) 8.13 - 8.23 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H)
	174	1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 ENT1	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 8.43 (br s, 1 H) 7.35 - 7.58 (m, 2 H) 6.38 - 6.65 (m, 2 H) 5.82 (dd, J=10.07, 1.56 Hz, 2 H) 5.07 (br s, 2 H) 4.48 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.10 (br d, J=10.63 Hz, 1 H) 3.02 - 3.92 (m, 2 H) 1.01 (br s, 1 H) 0.75 - 0.88 (m, 1 H) 0.65 - 0.74 (m, 1 H) 0.45 - 0.63 (m, 1 H)
	175	1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 ENT2	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.57 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.36 (br s, 1 H) 7.32 - 7.54 (m, 2 H) 6.26 - 6.56 (m, 2 H) 5.74 (dd, J=10.01, 2.13 Hz, 2 H) 4.97 (br s, 2 H) 4.40 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.02 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 2.74 - 3.92 (m, 2 H) 0.93 (br s, 1 H) 0.69 - 0.82 (m, 1 H) 0.57 - 0.67 (m, 1 H) 0.38 - 0.56 (m, 1 H)

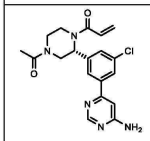
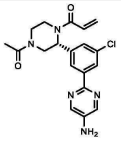
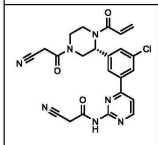
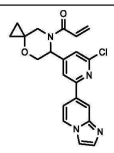
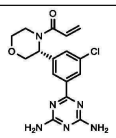
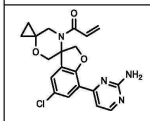
[0341]

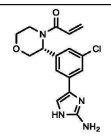
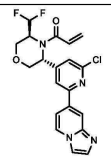
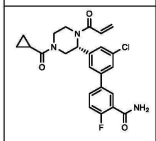
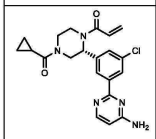
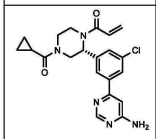
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	177	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 3.50 - 3.66 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 3 H) 4.42 - 4.60 (m, 2 H) 5.79 (dd, J=10.61, 1.79 Hz, 2 H) 6.28 (dd, J=16.69, 1.31 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=16.69, 10.61 Hz, 1 H) 7.63 (br s, 1 H) 8.01 - 8.58 (m, 2 H)
	178	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.53 - 2.56 (m, 3 H) 3.19 - 3.47 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 1 H) 3.86 - 4.07 (m, 1 H) 3.87 - 4.03 (m, 1 H) 4.49 - 4.60 (m, 1 H) 5.37 - 5.58 (m, 2 H) 5.74 - 5.85 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 7.55 - 7.73 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H)
	179	3'-((3R,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 부분입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.02 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 6.39 - 6.25 (m, 1H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 3H)
	180	5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.38 - 3.74 (m, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 2 H) 4.30 (br d, J=12.13 Hz, 2 H) 4.76 (br s, 1 H) 5.76 (br d, J=9.13 Hz, 1 H) 5.98 (br s, 1 H) 6.03 - 6.24 (m, 1 H) 6.27 - 6.35 (m, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 1 H) 6.75 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.31 (ddd, J=8.60, 5.03, 2.50 Hz, 1 H) 8.59 (dd, J=7.19, 2.19 Hz, 1 H)
	181	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(3-카르바모일-4-플루오로페닐)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.46 - 3.65 (m, 1 H) 3.85 - 4.01 (m, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 2 H) 4.68 - 4.94 (m, 1 H) 4.99 - 5.14 (m, 1 H) 5.61 - 5.79 (m, 2 H) 5.97 (br s, 1 H) 6.31 - 6.46 (m, 2 H) 6.72 - 6.80 (m, 1 H) 7.18 - 7.20 (m, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 8.30 - 8.35 (m, 1 H) 8.57 - 8.63 (m, 1 H)

[0342]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	182	3'-((3R,6S)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.02 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 2.6, 4.7, 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 10.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 10.5, 16.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.9, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 1.9, 10.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
	183	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 3 H) 3.14 - 3.57 (m, 2 H) 3.66 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 - 4.63 (m, 2 H) 4.89 - 5.44 (m, 3 H) 5.75 (br s, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.44 (br d, J=7.25 Hz, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 8.28 - 8.35 (m, 2 H)
	184	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.96 - 9.43 (m, 1 H) 7.50 (br s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 6.47 - 6.66 (m, 2 H) 6.32 - 6.44 (m, 1 H) 5.76 (br d, J=9.51 Hz, 1 H) 4.36 - 4.67 (m, 1 H) 3.73 - 4.19 (m, 3 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 2.98 - 3.59 (m, 2 H)
	185	(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 7.91 - 8.07 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 1 H) 6.94 - 7.15 (m, 1 H) 6.37 - 6.60 (m, 2 H) 5.71 - 5.90 (m, 1 H) 5.03 - 5.35 (m, 3 H) 4.46 - 4.73 (m, 1 H) 3.76 - 4.13 (m, 2 H) 3.45 - 3.71 (m, 1 H) 3.05 - 3.45 (m, 2 H) 1.61 - 1.68 (m, 1 H) 1.03 - 1.11 (m, 1 H) 0.94 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 0.80 (br dd, J=14.51, 6.25 Hz, 2 H)
	186	(R)-3-(4-아크릴로일-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로판니트릴	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.30 - 8.49 (m, 1 H) 7.93 - 8.04 (m, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 6.96 - 7.12 (m, 1 H) 6.20 - 6.72 (m, 2 H) 5.74 - 5.92 (m, 1 H) 4.96 - 5.46 (m, 3 H) 4.40 - 4.96 (m, 1 H) 4.02 - 4.40 (m, 1 H) 3.60 - 3.94 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 1 H) 3.37 - 3.51 (m, 2 H) 3.10 - 3.35 (m, 1 H)

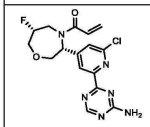
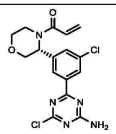
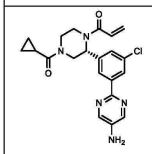
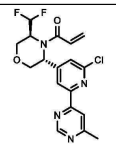
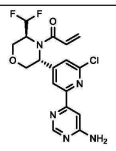
[0343]

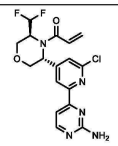
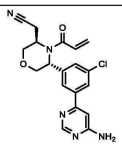
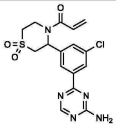
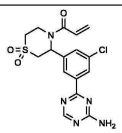
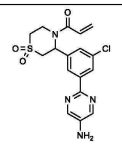
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	187	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 3 H) 3.14 - 3.57 (m, 2 H) 3.66 - 4.10 (m, 2 H) 4.17 - 4.63 (m, 2 H) 4.89 - 5.44 (m, 3 H) 5.75 (br s, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 6.44 (br d, J=7.25 Hz, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 1 H) 8.18 - 8.28 (m, 1 H) 8.28 - 8.35 (m, 2 H)
	188	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.98 - 2.19 (m, 3 H) 2.99 - 3.58 (m, 2 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.79 - 3.92 (m, 2 H) 4.16 - 4.43 (m, 1 H) 5.64 - 5.86 (m, 1 H) 6.19 - 6.65 (m, 2 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 1 H) 8.23 - 8.29 (m, 3 H)
	189	(R)-N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(2-시아노아세틸)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-일)-2-시아노아세트아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.62 - 8.85 (m, 2 H) 7.97 - 8.21 (m, 1 H) 7.83 - 7.96 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 6.37 - 6.76 (m, 2 H) 5.51 - 6.23 (m, 2 H) 4.49 - 5.47 (m, 1 H) 3.94 - 4.37 (m, 3 H) 3.72 (br d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.20 - 3.58 (m, 5 H)
	190	1-(6-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.50 - 0.64 (m, 1 H) 0.66 - 0.76 (m, 1 H) 0.78 - 0.91 (m, 1 H) 0.97 - 1.13 (m, 1 H) 3.06 - 3.26 (m, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 4.10 (br d, J=11.37 Hz, 1 H) 4.42 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 5.77 - 5.92 (m, 2 H) 6.40 - 6.56 (m, 2 H) 7.42 - 7.52 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H)
	191	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.18 (s, 2H), 7.53 (br s, 1H), 6.98 - 6.70 (m, 5H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 2.3, 10.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.23 (m, 1H), 4.40 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.68 (m, 3H), 3.51 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.27 - 2.92 (m, 1H)
	192	1-(7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-디스피로[벤조푸란-3,5'-모르폴린-2',1''-시클로프로판]-4'-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.35 (br s, 1 H) 8.15 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.29 - 6.40 (m, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 5.59 - 5.69 (m, 1 H) 5.13 (br s, 2 H) 4.75 - 4.92 (m, 2 H) 3.69 - 3.89 (m, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 0.94 - 1.13 (m, 2 H) 0.67 - 0.86 (m, 2 H)

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
		일)프로프-2-엔-1-온		
	193	(R)-1-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.44 - 3.83 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 4.34 - 4.57 (m, 1 H) 5.47 - 5.92 (m, 2 H) 6.36 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 6.55 - 6.89 (m, 2 H) 6.98 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.37 - 7.59 (m, 2 H) 12.00 - 13.56 (m, 2 H)
	194	1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.26 (s, 1 H) 8.19 - 8.57 (m, 2 H) 7.93 - 8.11 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 6.46 - 6.95 (m, 1 H) 5.96 - 6.42 (m, 2 H) 5.62 - 5.89 (m, 1 H) 4.86 (br s, 1 H) 3.87 - 4.60 (m, 4 H) 3.23 - 3.79 (m, 1 H)
	195	(R)-3'-(1-아크릴로일-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.29 (dd, J=7.32, 2.31 Hz, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 6.76 (br s, 1 H) 6.36 - 6.67 (m, 2 H) 5.92 (br s, 1 H) 5.81 (br d, J=8.00 Hz, 1 H) 4.82 - 5.51 (m, 1 H) 3.92 - 4.80 (m, 3 H) 2.98 - 3.82 (m, 3 H) 1.67 (br s, 1 H) 0.90 - 1.16 (m, 2 H) 0.79 (br s, 2 H)
	196	(R)-1-(2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.23 - 8.36 (m, 3 H) 8.20 (br s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 6.30 - 6.47 (m, 3 H) 5.61 - 5.88 (m, 1 H) 5.00 - 5.26 (m, 3 H) 4.34 - 4.77 (m, 1 H) 3.84 - 4.23 (m, 2 H) 3.11 - 3.78 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 0.91 - 1.14 (m, 2 H) 0.75 - 0.83 (m, 2 H)
	197	(R)-1-(2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.74 - 0.95 (m, 3 H) 0.99 - 1.14 (m, 1 H) 3.03 - 3.55 (m, 2 H) 3.64 - 4.34 (m, 2 H) 4.39 - 4.73 (m, 1 H) 5.04 (br s, 2 H) 5.69 - 5.90 (m, 1 H) 6.38 - 6.70 (m, 2 H) 6.73 - 7.02 (m, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.34 (br s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 - 8.10 (m, 1 H) 8.06 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

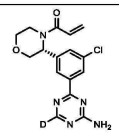
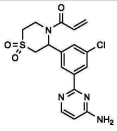
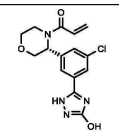
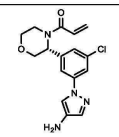
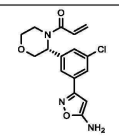
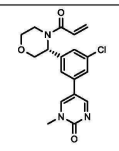
[0344]

[0345]

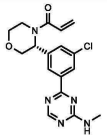
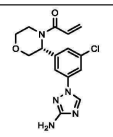
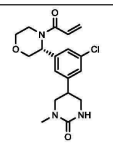
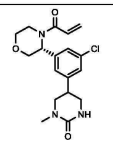
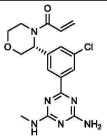
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	198	1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.48 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 - 4.13 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=13.63, 4.75 Hz, 1 H) 4.35 - 4.49 (m, 1 H) 4.69 - 4.97 (m, 1 H) 5.03 (br s, 2 H) 5.75 - 5.85 (m, 1 H) 5.89 - 6.03 (m, 1 H) 6.42 (br d, J=16.51 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=16.76, 10.51 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)
	199	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 - 8.50 (m, 2 H) 7.54 - 7.79 (m, 1 H) 6.51 - 6.66 (m, 1 H) 6.34 - 6.51 (m, 1 H) 5.37 - 6.19 (m, 4 H) 4.52 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.00 (br dd, J=11.26, 3.00 Hz, 1 H) 3.92 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.63 Hz, 2 H) 3.14 - 3.42 (m, 1 H)
	200	(R)-1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.26 (s, 2 H) 8.22 (br s, 1 H) 8.14 - 8.21 (m, 1 H) 7.29 (br d, J=1.63 Hz, 1 H) 6.42 (br d, J=14.88 Hz, 1 H) 5.66 - 5.83 (m, 1 H) 4.87 - 5.55 (m, 1 H) 4.51 - 4.82 (m, 1 H) 4.16 - 4.44 (m, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 1 H) 3.85 (br s, 2 H) 3.56 - 3.81 (m, 1 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 2.55 - 3.30 (m, 1 H) 1.63 - 1.81 (m, 1 H) 1.01 (br s, 2 H) 0.78 (br d, J=5.25 Hz, 2 H)
	201	1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(6-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.30 (br d, J=0.88 Hz, 2 H) 5.97 - 6.61 (m, 3 H) 5.14 - 5.89 (m, 1 H) 4.57 - 5.05 (m, 1 H) 3.99 - 4.36 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H)
	202	1-((3R,5S)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.02 (m, 3H), 5.75 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.01 (br s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.29 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.41 (m, 1H)

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	203	1-((3R,5S)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 3H), 6.59 - 6.27 (m, 1H), 6.07 (br d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.72 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.78 (br d, J = 78.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 1H), 3.43 (br s, 1H)
	204	2-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-일)아세토니트릴	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.66 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.76 - 7.93 (m, 2 H) 7.32 (br d, J=1.50 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 6.33 (br d, J=4.75 Hz, 2 H) 5.60 - 5.78 (m, 1 H) 5.05 (br s, 2 H) 4.48 - 4.97 (m, 2 H) 3.92 - 4.22 (m, 3 H) 3.11 (dd, J=16.51, 9.38 Hz, 1 H) 2.72 - 2.93 (m, 1 H)
	205	1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 거울상이성질체 1	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.73 (br d, J=4.50 Hz, 3 H) 6.79 - 7.03 (m, 1 H) 6.25 (dd, J=16.63, 2.00 Hz, 1 H) 6.15 (br s, 1 H) 5.82 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 4.52 - 4.86 (m, 1 H) 4.17 (dt, J=14.88, 3.50 Hz, 1 H) 3.78 (br dd, J=14.88, 5.50 Hz, 1 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.14 (br dd, J=13.26, 2.13 Hz, 1 H)
	206	1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 거울상이성질체 2	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.73 (br d, J=4.50 Hz, 3 H) 6.77 - 7.01 (m, 1 H) 6.25 (dd, J=16.63, 2.00 Hz, 1 H) 6.16 (br s, 1 H) 5.82 (br d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.53 - 4.87 (m, 1 H) 4.18 (dt, J=14.70, 3.53 Hz, 1 H) 3.78 (br dd, J=15.20, 5.57 Hz, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H) 3.15 (br dd, J=13.45, 2.31 Hz, 1 H)
	207	1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.22 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 2.0, 16.6 Hz, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.89 - 5.74 (m, 3H), 4.83 - 4.62 (m, 1H), 4.16 (td, J = 3.5, 15.0 Hz, 1H), 3.77 (br dd, J = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.35 (m, 2H), 3.15 (br dd, J = 2.4, 13.4 Hz, 1H)

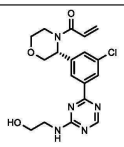
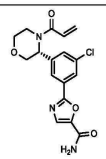
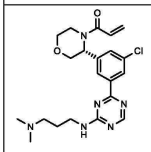
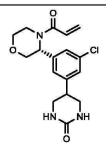
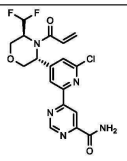
[0346]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	208	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.17 - 8.49 (m, 2 H) 7.45 - 7.75 (m, 1 H) 6.47 - 6.62 (m, 1 H) 6.29 - 6.44 (m, 1 H) 5.75 (br d, J=10.15 Hz, 2 H) 5.54 (br s, 2 H) 4.48 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 3.94 (br d, J=10.64 Hz, 1 H) 3.86 (br dd, J=12.04, 3.36 Hz, 1 H) 3.05 - 3.73 (m, 3 H)
	209	1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 - 6.80 (m, 3H), 6.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 2.0, 16.7 Hz, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H)
	210	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 12.11 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 6.61 - 6.41 (m, 2H), 5.82 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.53 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 2H), 3.66 (br t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H)
	211	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.61 (br s, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 7.40 (s, 2 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.51, 1.75 Hz, 2 H) 4.47 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.01, 2.88 Hz, 1 H) 3.89 (dd, J=12.38, 3.50 Hz, 1 H) 3.62 (td, J=11.79, 2.44 Hz, 2 H) 2.98 - 3.21 (m, 1 H)
	212	(R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 7.44 (br s, 1 H) 6.77 - 6.95 (m, 3 H) 6.22 (dd, J=16.57, 2.19 Hz, 1 H) 5.76 (dd, J=10.38, 2.00 Hz, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 4.44 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.18 (br s, 3 H) 3.50 (td, J=11.66, 2.56 Hz, 1 H) 2.73 - 3.27 (m, 1 H)
	213	(R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.84 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.60 (br d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 6.33 - 6.67 (m, 2 H) 5.81 (dd, J=10.32, 1.81 Hz, 2 H) 4.46 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.89 -

[0347]

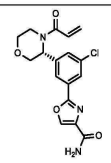
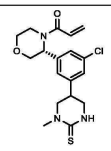
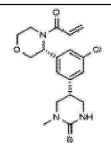
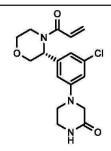
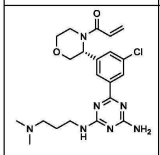
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				4.03 (m, 2 H) 3.60 - 3.79 (m, 5 H) 3.20 - 3.47 (m, 1 H)
	214	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.11 (dd, J=18.09, 4.93 Hz, 3 H) 3.16 - 3.55 (m, 1 H) 3.58 - 4.02 (m, 4 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 5.47 - 5.57 (m, 1 H) 5.77 - 5.82 (m, 1 H) 6.38 - 6.47 (m, 1 H) 6.53 - 6.68 (m, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 1 H) 8.27 - 8.38 (m, 1 H) 8.38 - 8.54 (m, 1 H) 8.55 - 8.75 (m, 1 H)
	215	(R)-1-(3-(3-(3-아미노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 7.64 (br s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 6.34 - 6.48 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.32, 1.94 Hz, 2 H) 4.46 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.34 (br s, 2 H) 3.99 (br dd, J=11.26, 3.13 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.32, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.19 - 3.44 (m, 1 H)
	216	5-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 부분입체이성질체 1	테트라히드로피리미디논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.40 - 7.53 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.39 - 6.60 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 4.42 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 2 H) 3.56 - 3.78 (m, 2 H) 3.24 - 3.52 (m, 6 H) 2.98 (s, 3 H)
	217	5-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 부분입체이성질체 2	테트라히드로피리미디논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.37 - 7.56 (m, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.35 - 6.65 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 1 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.41 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 4.05 (m, 2 H) 3.62 (td, J=11.76, 2.75 Hz, 2 H) 3.20 - 3.51 (m, 6 H) 2.98 (s, 3 H)
	218	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.48 - 8.17 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 5.44 - 4.94 (m, 4H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 2.3, 11.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 3H)

[0348]

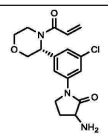
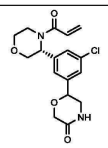
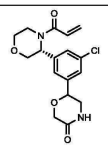
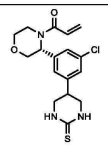
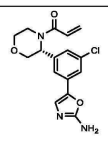
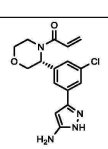
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	219	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 디메틸술폭시드-d6) δ 8.63 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.07 (m, 3H), 7.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 19.4, 9.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 16.6, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 71.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 33.1, 11.8 Hz, 3H), 3.50 (ddt, J = 43.6, 20.6, 6.0 Hz, 5H), 2.90 (s, 1H).
	220	(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-5-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.14 - 3.51 (m, 1 H) 3.52 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 - 4.07 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.56 - 5.96 (m, 2 H) 6.03 - 6.35 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 6.39 - 6.48 (m, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 7.54 - 7.76 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.12 (br s, 1 H)
	221	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 2.76 (br s, 6 H) 3.10 (br d, J=4.75 Hz, 2 H) 3.53 (br s, 4 H) 3.74 - 3.92 (m, 3 H) 4.43 (br dd, J=19.26, 12.26 Hz, 1 H) 5.41 - 5.64 (m, 1 H) 5.67 - 5.81 (m, 1 H) 6.22 (dt, J=16.57, 2.85 Hz, 1 H) 6.76 - 6.92 (m, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H) 8.55 - 8.73 (m, 1 H) 9.50 (br dd, J=6.57, 3.06 Hz, 1 H)
	222	(R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.41 - 7.56 (m, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 6.32 - 6.62 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 2 H) 4.99 (br s, 2 H) 4.41 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.98 (br dd, J=11.38, 2.75 Hz, 1 H) 3.88 (br dd, J=12.19, 3.44 Hz, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 3.39 - 3.53 (m, 4 H) 3.14 - 3.39 (m, 2 H)
	223	6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 9.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.57 - 6.03 (m, 3H), 5.75 (br s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.40 - 3.95 (m, 4H)

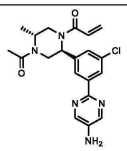
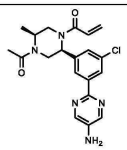
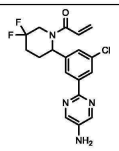
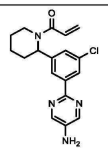
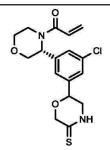
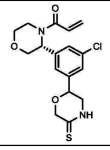
[0349]

[0350]

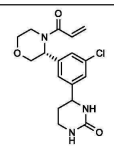
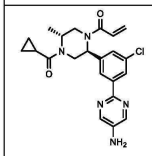
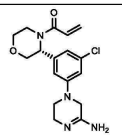
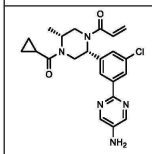
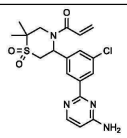
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	224	(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복스아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.20 - 3.45 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.89 - 4.05 (m, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 5.58 - 5.66 (m, 1 H) 5.66 - 5.93 (m, 2 H) 6.37 - 6.49 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.92 (br s, 1 H) 7.65 (br d, J=4.63 Hz, 1 H) 7.94 - 8.17 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H)
	226	1-((3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 부분입체이성질체 1	테트라히드로피리미딘-티온에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.37 - 7.59 (m, 1 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 2 H) 5.54 - 5.86 (m, 2 H) 4.32 - 4.47 (m, 1 H) 3.83 - 4.04 (m, 3 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 3.46 - 3.56 (m, 3 H) 3.43 - 3.45 (m, 3 H) 3.24 - 3.41 (m, 3 H)
	227	1-((3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 부분입체이성질체 2	테트라히드로피리미딘-티온에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.44 - 7.62 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.51 - 6.68 (m, 1 H) 6.41 (br d, J=15.88 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=10.44, 1.81 Hz, 2 H) 4.41 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.68 - 4.05 (m, 3 H) 3.46 - 3.67 (m, 4 H) 3.44 (s, 3 H) 3.19 - 3.41 (m, 3 H)
	228	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피페라진-2-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 6.81 - 7.23 (m, 2 H) 6.77 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 6.33 - 6.52 (m, 2 H) 5.79 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 4.40 (d, J=12.10 Hz, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 1 H) 3.47 - 3.58 (m, 3 H) 3.36 - 3.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.36 (m, 1 H)
	229	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 2.40 - 2.56 (m, 2 H) 3.31 (s, 6 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.71 - 3.88 (m, 1 H) 3.90 - 4.10 (m, 3 H) 4.12 - 4.51 (m, 3 H) 4.93 (br d, J=12.42 Hz, 1 H) 5.60 - 6.36 (m, 2 H) 6.71 (br d, J=16.81 Hz, 1 H) 7.20 (br dd, J=16.75, 10.60 Hz, 1 H) 8.11 (br d, J=0.75 Hz, 1 H) 8.50 - 8.82 (m, 2 H)

[0351]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	230	1-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-3-아미노피롤리딘-2-온	모르폴린 상의 공지된 절대 배위 및 피롤리디논 상의 미지의 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 산화중수소) δ ppm 7.55 (s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 6.56 - 6.85 (m, 1 H) 6.23 (br d, J=17.01 Hz, 1 H) 5.73 - 6.01 (m, 1 H) 5.18 - 5.69 (m, 2 H) 4.49 (br d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.15 - 4.41 (m, 2 H) 3.81 - 4.14 (m, 5 H) 3.66 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 3.01 - 3.50 (m, 1 H) 2.71 (dt, J=12.85, 6.52 Hz, 1 H) 2.13 - 2.36 (m, 1 H)
	231	6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 부분입체이성질체 1	모르폴리논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.63 - 7.30 (m, 3H), 6.60 - 6.36 (m, 2H), 6.04 - 5.95 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.10 (m, 5H)
	232	6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 부분입체이성질체 2	모르폴리논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.56 - 7.32 (m, 3H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.74 - 3.14 (m, 5H)
	233	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	기지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 6.35 - 6.65 (m, 3 H) 5.31 - 5.97 (m, 2 H) 4.41 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.82 - 4.05 (m, 2 H) 3.49 - 3.81 (m, 4 H) 3.13 - 3.48 (m, 4 H)
	234	(R)-1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-5-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.33 - 8.55 (m, 1 H) 7.49 - 7.73 (m, 2 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 6.52 - 6.61 (m, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 1 H) 5.69 - 5.88 (m, 2 H) 4.39 - 4.50 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 3.87 - 3.96 (m, 1 H) 3.26 - 3.80 (m, 3 H)
	235	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 2.3, 16.6 Hz, 1H), 5.84 - 5.43 (m, 3H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.44 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 3H), 3.49 (dt, J = 2.3, 11.6 Hz, 1H)

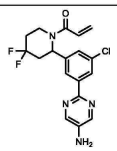
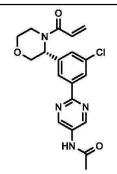
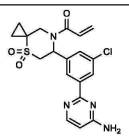
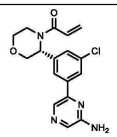
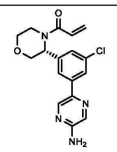
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	236	1-((2S,5R)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 - 8.31 (m, 3 H) 8.13 - 8.21 (m, 1 H) 7.29 - 7.20 (m, 1 H) 6.56 - 6.71 (m, 1 H) 6.35 - 6.54 (m, 1 H) 5.90 - 6.14 (m, 1 H) 5.64 - 5.87 (m, 1 H) 5.01 - 5.26 (m, 1 H) 4.38 - 4.83 (m, 1 H) 3.84 - 4.31 (m, 2 H) 3.46 - 3.81 (m, 2 H) 3.12 - 3.44 (m, 1 H) 1.90 - 2.25 (m, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 3 H)
	237	1-((2S,5S)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.31 (br s, 3 H) 8.06 - 8.21 (m, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 6.11 - 6.35 (m, 1 H) 5.56 - 5.83 (m, 1 H) 4.85 - 5.25 (m, 2 H) 4.11 - 4.61 (m, 1 H) 3.80 - 4.08 (m, 2 H) 2.80 - 3.60 (m, 2 H) 2.09 - 2.33 (m, 3 H) 1.17 - 1.36 (m, 3 H)
	238	1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5,5-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.24 - 8.34 (m, 3 H) 8.13 (s, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 6.50 - 6.76 (m, 1 H) 6.38 - 6.48 (m, 1 H) 5.82 (br d, J=8.25 Hz, 2 H) 4.51 - 5.57 (m, 1 H) 3.60 - 4.31 (m, 2 H) 3.06 - 3.37 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.16 - 2.33 (m, 2 H) 1.92 - 2.09 (m, 1 H)
	239	1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (br s, 1 H) 8.12 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 6.51 - 6.86 (m, 1 H) 6.36 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 5.59 - 6.22 (m, 2 H) 4.50 - 5.50 (m, 1 H) 3.45 - 4.29 (m, 3 H) 2.70 - 3.19 (m, 1 H) 2.49 (br d, J=14.13 Hz, 1 H) 1.96 (br s, 1 H) 1.68 (br d, J=9.13 Hz, 3 H)
	240	1-((R)-3-(3-클로로-5-((S)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 부분입체이성질체 1	티오모르폴리논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 6.46 - 6.32 (m, 1H), 5.69 - 5.67 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 3.2, 11.3 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 - 3.36 (m, 4H)
	241	1-((R)-3-(3-클로로-5-((R)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리	티오모르폴리논에서 미지의 절대 배위를 갖는 단일 입체이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.15 - 7.97 (m, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 3H), 6.60 - 6.49 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.82 - 5.33 (m, 2H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.51 -

[0352]

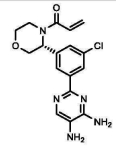
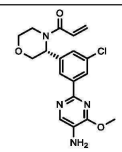
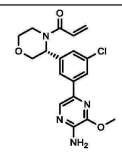
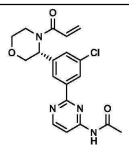
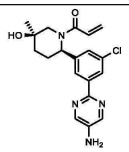
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
		노)프로프-2-엔-1-온 부분입체이성질체 2		4.33 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.19 (m, 4H)
	242	4-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.21 - 7.48 (m, 3 H) 6.79 (dd, J=16.70, 10.57 Hz, 1 H) 6.24 - 6.39 (m, 1 H) 5.76 - 5.92 (m, 1 H) 4.62 (dd, J=6.38, 4.75 Hz, 1 H) 4.45 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 3.99 (m, 2 H) 3.54 - 3.70 (m, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 1.86 (dtd, J=13.45, 6.85, 6.85, 4.13 Hz, 1 H)
	243	1-((2S,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체, 기지의 상대 트랜스-배위	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.28 (br s, 1 H) 8.21 - 8.26 (m, 2 H) 8.12 - 8.20 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 6.55 - 6.72 (m, 1 H) 6.36 - 6.52 (m, 1 H) 5.83 - 6.11 (m, 1 H) 5.64 - 5.83 (m, 1 H) 4.75 - 5.32 (m, 1 H) 4.33 - 4.73 (m, 1 H) 3.77 - 4.21 (m, 1 H) 3.56 - 3.74 (m, 1 H) 3.29 - 3.55 (m, 1 H) 1.55 - 1.90 (m, 1 H) 1.19 - 1.43 (m, 3 H) 0.87 - 1.18 (m, 2 H) 0.49 - 0.86 (m, 2 H)
	244	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 11.82 (br s, 1 H) 10.43 (br s, 1 H) 7.78 (br dd, J=7.32, 2.94 Hz, 1 H) 6.87 - 7.21 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.50 - 6.66 (m, 1 H) 6.27 - 6.46 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.51, 1.50 Hz, 1 H) 5.45 - 5.73 (m, 1 H) 4.40 (br d, J=12.26 Hz, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 3.75 - 4.06 (m, 3 H) 3.51 - 3.73 (m, 4 H) 3.25 - 3.51 (m, 2 H)
	245	1-((2R,5R)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체, 기지의 상대 시스-배위	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (s, 3 H) 8.13 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.22 (br d, J=6.63 Hz, 1 H) 5.63 (br s, 1 H) 5.04 - 5.11 (m, 1 H) 4.89 - 5.00 (m, 1 H) 4.42 (br s, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.06 (br d, J=1.25 Hz, 1 H) 2.93 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 1.71 (br s, 3 H) 1.33 (br s, 3 H) 1.05 (br s, 2 H) 0.82 - 0.88 (m, 2 H)
	246	1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도티오모르	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.22 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 6.51 - 6.19 (m, 3H), 5.89 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.27 (m, 1H), 4.07 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.82 (br dd, J = 5.3, 15.5 Hz, 1H), 3.60 -

[0353]

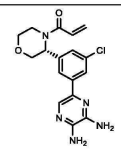
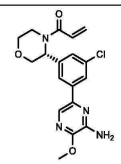
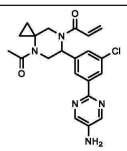
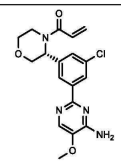
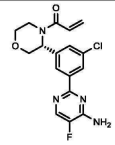
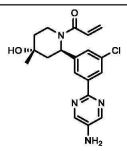
[0354]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
		폴리노)프로프-2-엔-1-온		3.49 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)
	247	1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.26 (s, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.21 (d, J=0.63 Hz, 1 H) 6.50 - 6.69 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 5.78 (br d, J=11.26 Hz, 2 H) 4.26 - 4.72 (m, 1 H) 3.86 (br d, J=2.13 Hz, 2 H) 3.26 (br t, J=11.82 Hz, 1 H) 2.89 - 3.04 (m, 1 H) 2.27 - 2.47 (m, 1 H) 1.91 - 2.19 (m, 2 H)
	248	(R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-5-일)아세트아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 9.06 (s, 2 H) 8.39 (br s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 6.82 (dd, J=16.76, 10.63 Hz, 1 H) 6.33 (dd, J=16.76, 1.25 Hz, 1 H) 5.83 (dd, J=10.57, 1.94 Hz, 2 H) 4.53 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.75 - 4.09 (m, 3 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.81 Hz, 2 H) 2.20 (s, 3 H)
	249	(R)-1-(6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디옥시도-4-티아-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 1.05 - 1.14 (m, 1 H) 1.18 - 1.26 (m, 1 H) 1.31 - 1.39 (m, 1 H) 1.39 - 1.49 (m, 1 H) 3.71 (br dd, J=14.95, 5.44 Hz, 1 H) 4.01 - 4.30 (m, 3 H) 5.87 (br d, J=10.76 Hz, 1 H) 6.38 (br d, J=16.88 Hz, 2 H) 6.46 (d, J=6.00 Hz, 1 H) 6.88 (br dd, J=16.07, 11.19 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.11 - 8.26 (m, 3 H)
	250	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 7.90 - 7.99 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.46 - 7.67 (m, 1 H) 6.53 - 6.63 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.52 - 6.03 (m, 2 H) 4.66 - 5.13 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=11.26, 3.13 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.26, 3.50 Hz, 1 H) 3.03 - 3.83 (m, 3 H)
	251	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.42 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 7.75 - 7.97 (m, 2 H) 7.48 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.52 - 6.66 (m, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 1 H) 5.79 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.72 (br s, 2 H) 4.51 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.99 (br dd, J=11.19, 3.19 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.26, 3.63 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.79, 2.69 Hz, 2 H) 3.12 - 3.54 (m, 1 H)

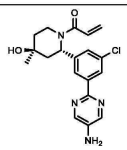
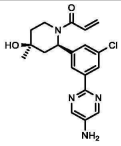
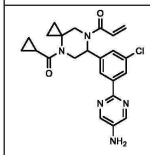
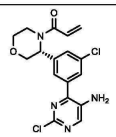
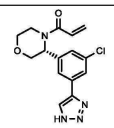
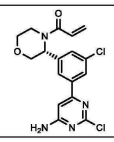
[0355]

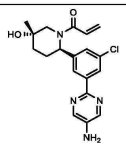
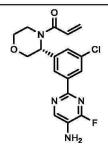
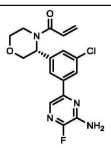
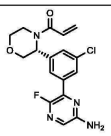
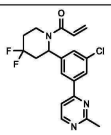
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	253	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 (br d, J=10.76 Hz, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.39 - 7.63 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.44, 1.69 Hz, 1 H) 5.01 - 5.46 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.00 (br dd, J=11.26, 2.88 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=12.19, 3.56 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.66, 2.56 Hz, 2 H) 3.17 - 3.51 (m, 2 H) 1.46 - 1.87 (m, 2 H)
	254	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.24 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 7.45 (br s, 1 H) 6.60 (dd, J=16.70, 10.44 Hz, 1 H) 6.31 - 6.49 (m, 1 H) 5.77 (dd, J=10.44, 1.94 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.13 (s, 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 1 H) 3.91 (dd, J=12.13, 3.50 Hz, 1 H) 3.82 (br s, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.20 - 3.50 (m, 1 H) 1.63 (br s, 1 H)
	255	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 7.43 (br s, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.37, 1.91 Hz, 1 H) 4.92 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.16 Hz, 1 H) 4.08 (s, 3 H) 3.98 (dd, J=11.27, 3.04 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=12.22, 3.52 Hz, 1 H) 3.63 (td, J=11.80, 2.62 Hz, 1 H) 3.19 - 3.49 (m, 1 H)
	256	(R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-일)아세트아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.68 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 8.27 - 8.45 (m, 2 H) 8.20 (br s, 1 H) 8.06 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 7.45 - 7.78 (m, 1 H) 6.53 - 6.75 (m, 1 H) 6.35 - 6.49 (m, 1 H) 5.51 - 6.02 (m, 2 H) 4.53 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.88 - 4.11 (m, 2 H) 3.64 (td, J=11.73, 2.69 Hz, 2 H) 3.39 (br s, 1 H) 2.30 (s, 3 H)
	257	1-((2R,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체, 기지의 상대 배위	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.24 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 6.57 - 6.71 (m, 1 H) 6.40 (br d, J=15.97 Hz, 1 H) 5.76 (br d, J=10.49 Hz, 2 H) 3.31 - 4.50 (m, 3 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H) 2.40 - 2.53 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.73 (br d, J=4.05 Hz, 2 H) 1.71 (br s, 1 H) 1.32 (s, 3 H)

[0356]

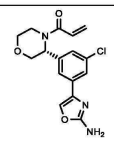
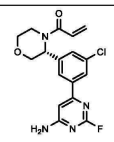
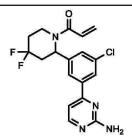
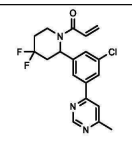
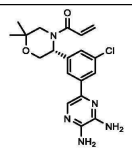
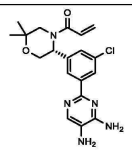
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	258	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.16 - 3.86 (m, 3 H) 3.91 (dd, J=12.29, 3.61 Hz, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 1 H) 4.50 (br d, J=11.98 Hz, 1 H) 4.58 - 4.95 (m, 2 H) 4.96 - 5.60 (m, 2 H) 5.80 (dd, J=10.45, 1.77 Hz, 2 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 6.52 - 6.64 (m, 1 H) 7.35 - 7.66 (m, 1 H) 7.73 (br d, J=10.88 Hz, 2 H) 7.86 (s, 1 H)
	259	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.82 (s, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.46 (br dd, J=7.19, 3.06 Hz, 1 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 6.35 - 6.47 (m, 1 H) 5.78 (dd, J=10.38, 1.88 Hz, 2 H) 4.90 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.88 - 4.01 (m, 2 H) 3.62 (td, J=11.79, 2.56 Hz, 2 H) 3.16 - 3.49 (m, 1 H)
	260	1-(6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.71 (br d, J=4.03 Hz, 2 H) 1.21 - 1.27 (m, 2 H) 2.02 (s, 3 H) 3.41 - 3.60 (m, 2 H) 3.92 - 4.34 (m, 2 H) 5.29 (br d, J=13.33 Hz, 1 H) 5.75 (br d, J=10.03 Hz, 1 H) 6.39 (br d, J=16.75 Hz, 2 H) 6.46 - 6.58 (m, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 8.21 (br s, 1 H) 8.23 (br s, 1 H) 8.26 (s, 3 H)
	261	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 3.32 - 3.47 (m, 1 H) 3.56 - 3.74 (m, 1 H) 3.80 - 4.13 (m, 6 H) 4.43 - 4.60 (m, 1 H) 5.54 - 6.00 (m, 2 H) 6.24 - 6.42 (m, 1 H) 6.73 - 6.90 (m, 1 H) 7.66 - 7.92 (m, 2 H) 8.03 - 8.23 (m, 2 H)
	263	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.16 - 8.42 (m, 3 H) 7.33 - 7.62 (m, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 6.34 - 6.67 (m, 2 H) 5.67 - 5.88 (m, 1 H) 5.10 - 5.35 (m, 2 H) 4.49 - 4.66 (m, 1 H) 3.83 - 4.05 (m, 2 H) 3.52 - 3.80 (m, 2 H) 2.97 - 3.47 (m, 1 H)
	264	1-((2R,4R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-하드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체, 기지의 상대 배위	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.39 - 6.58 (m, 1 H) 6.28 - 6.37 (m, 1 H) 5.66 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 5.44 - 5.58 (m, 1 H) 4.40 - 4.65 (m, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.22 (br s, 1 H) 2.30 (br d, J=6.00 Hz, 1 H) 2.16 - 2.23

[0357]

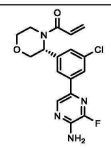
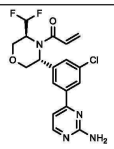
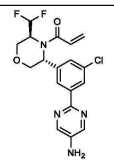
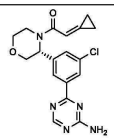
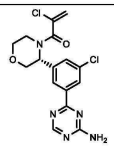
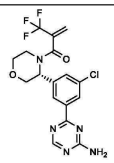
구조	No.	명칭	입체화학	NMR
				(m, 1 H) 1.79 (s, 2 H) 1.51 (s, 1 H) 1.11 (s, 3 H)
	265	1-((2S,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.27 (s, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.11 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.40 - 6.55 (m, 1 H) 6.30 - 6.36 (m, 1 H) 5.66 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 5.53 (br d, J=6.13 Hz, 1 H) 4.54 (br d, J=2.50 Hz, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.21 (br s, 1 H) 2.30 (br d, J=5.88 Hz, 1 H) 2.22 (d, J=6.50 Hz, 1 H) 1.79 (s, 2 H) 1.52 (s, 1 H) 1.11 (s, 3 H)
	266	1-((2R,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.25 (s, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.13 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.23 (br s, 1 H) 6.45 - 6.84 (m, 1 H) 6.37 (br s, 1 H) 5.50 - 6.24 (m, 2 H) 4.31 - 5.45 (m, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 3.09 - 3.66 (m, 1 H) 2.56 (br d, J=14.63 Hz, 1 H) 2.07 (dd, J=14.63, 6.75 Hz, 1 H) 1.64 (br s, 3 H) 1.29 (s, 3 H)
	267	1-(4-아세틸-6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 0.53 (br s, 2 H) 0.65 (br s, 2 H) 0.69 - 0.93 (m, 3 H) 1.35 - 1.90 (m, 2 H) 3.27 - 4.77 (m, 4 H) 5.13 (br dd, J=8.86, 3.85 Hz, 1 H) 5.67 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 6.32 (br d, J=16.63 Hz, 1 H) 6.39 - 6.54 (m, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.15 (br s, 1 H) 8.17 (s, 2 H)
	268	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 7.59 - 7.83 (m, 3 H) 6.51 - 6.61 (m, 1 H) 6.40 (br d, J=15.77 Hz, 1 H) 5.56 - 5.88 (m, 2 H) 4.47 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 3.85 - 4.07 (m, 5 H) 3.57 - 3.79 (m, 2 H)
	269	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.77 (s, 2 H) 7.34 - 7.68 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.39 - 6.51 (m, 1 H) 5.67 - 5.94 (m, 2 H) 4.51 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 3.89 - 4.06 (m, 2 H) 3.58 - 3.82 (m, 2 H) 3.30 - 3.53 (m, 1 H)
	271	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.96 - 8.12 (m, 1 H) 7.59 - 7.95 (m, 2 H) 6.69 - 6.83 (m, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 6.29 - 6.48 (m, 1 H) 5.54 - 5.99 (m, 2 H) 5.29 - 5.50 (m, 2 H) 4.43 - 4.59 (m, 1 H)

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
		폴리노)프로프-2-엔-1-온		3.86 - 4.12 (m, 2 H) 3.51 - 3.84 (m, 2 H) 3.08 - 3.48 (m, 1 H)
	273	1-((2R,5S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체, 기지의 상대 배위	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.32 (d, J=2.75 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 6.70 - 7.01 (m, 1 H) 6.30 (br d, J=16.26 Hz, 1 H) 5.69 - 6.01 (m, 2 H) 3.81 (br d, J=13.13 Hz, 1 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 2.40 - 2.73 (m, 1 H) 2.21 - 2.38 (m, 2 H) 1.66 (br s, 2 H) 1.19 - 1.60 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H)
	278	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.21 - 8.33 (m, 3 H) 7.47 (br s, 1 H) 6.54 - 6.65 (m, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 5.79 (br d, J=10.38 Hz, 2 H) 4.54 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 3.96 - 4.02 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 3.63 (td, J=11.66, 2.31 Hz, 1 H) 3.18 - 3.51 (m, 1 H)
	279	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.81 - 7.95 (m, 3 H) 7.56 (br dd, J=9.48, 2.68 Hz, 1 H) 6.55 - 6.65 (m, 1 H) 6.39 - 6.50 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=10.43, 1.85 Hz, 1 H) 4.97 (br s, 2 H) 4.52 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.88 - 4.06 (m, 2 H) 3.65 (td, J=11.74, 2.62 Hz, 1 H) 3.15 - 3.49 (m, 1 H)
	280	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-3-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.92 - 8.08 (m, 2 H) 7.49 - 7.64 (m, 2 H) 6.53 - 6.64 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 5.57 - 5.90 (m, 2 H) 4.61 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.16 Hz, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 2 H) 3.63 (td, J=11.80, 2.74 Hz, 1 H) 3.17 - 3.51 (m, 1 H)
	281	1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 6.04 - 5.88 (m, 1H), 5.84 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.41 (br s, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 1.94 (m, 2H)

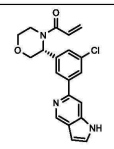
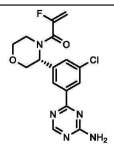
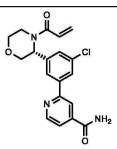
[0358]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	282	1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.57 - 7.60 (m, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 6.77 - 6.85 (m, 1 H) 6.26 - 6.36 (m, 1 H) 5.78 - 5.87 (m, 1 H) 5.45 - 5.74 (m, 1 H) 4.46 - 4.53 (m, 1 H) 3.82 - 4.00 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.33 - 3.36 (m, 1 H)
	283	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 7.58 - 7.77 (m, 1 H) 6.71 (d, J=3.75 Hz, 1 H) 6.52 - 6.62 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.38, 1.75 Hz, 1 H) 5.20 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.83 - 4.07 (m, 3 H) 3.64 (td, J=11.82, 2.50 Hz, 2 H) 3.17 - 3.48 (m, 1 H)
	284	1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.38 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.75 - 7.97 (m, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.00 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 6.34 - 6.72 (m, 2 H) 5.83 (br d, J=10.76 Hz, 2 H) 5.12 (br s, 2 H) 4.24 - 4.62 (m, 1 H) 3.21 (br t, J=11.82 Hz, 1 H) 2.85 - 3.04 (m, 1 H) 2.26 - 2.58 (m, 1 H) 1.87 - 2.22 (m, 2 H)
	285	1-(2-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (클로로포름-d, 400 MHz): (ppm) 9.01-9.38 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48-7.66 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.56-6.69 (m, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.76-6.11 (m, 2H), 4.19-4.67 (m, 1H), 3.15-3.33 (m, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.54-2.71 (m, 3H), 2.27-2.46 (m, 1H), 1.89-2.20 (m, 2H)
	286	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.74 (br s, 2 H) 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 6.54 (dd, J=16.75, 10.31 Hz, 1 H) 6.42 (br d, J=16.57 Hz, 1 H) 5.29 - 5.86 (m, 2 H) 4.98 - 5.25 (m, 1 H) 4.31 - 4.96 (m, 3 H) 4.06 - 4.24 (m, 2 H) 3.11 - 3.58 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H)
	287	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.10 - 8.29 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 7.32 - 7.60 (m, 1 H) 6.46 - 6.60 (m, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 1 H) 5.53 - 5.93 (m, 2 H) 4.85 - 5.39 (m, 2 H) 4.01 - 4.63 (m, 2 H) 2.88 - 3.64 (m, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.24 (s, 3 H)

[0359]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	289	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.32 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 7.73 - 7.90 (m, 2 H) 7.38 - 7.56 (m, 1 H) 6.51 - 6.64 (m, 1 H) 6.37 - 6.45 (m, 1 H) 5.80 (dd, J=10.37, 1.91 Hz, 2 H) 4.94 (br s, 2 H) 4.50 (d, J=12.28 Hz, 1 H) 3.86 - 4.01 (m, 2 H) 3.12 - 3.79 (m, 3 H)
	290	1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.37 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 6.99 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 6.40 (br d, J=1.63 Hz, 1 H) 6.11 - 6.32 (m, 2 H) 5.65 (br s, 1 H) 5.15 (br s, 2 H) 4.88 (br s, 1 H) 4.28 (br d, J=2.00 Hz, 2 H) 4.08 - 4.17 (m, 1 H) 4.02 (br d, J=12.38 Hz, 1 H) 3.73 (br d, J=3.38 Hz, 1 H)
	291	1-((3R,5S)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.26 (s, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 6.09 - 6.45 (m, 3 H) 5.59 (br d, J=6.25 Hz, 1 H) 4.91 (br s, 1 H) 4.38 - 4.71 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=12.32, 1.69 Hz, 1 H) 4.03 - 4.18 (m, 2 H) 3.72 - 3.93 (m, 3 H)
	293	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-시클로프로필리덴에탄-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.43 (br s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.66 (br d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 5.52 (br s, 2 H) 4.55 (d, J=12.26 Hz, 1 H) 3.96 (ddd, J=19.82, 11.82, 3.25 Hz, 2 H) 3.64 (td, J=11.63, 2.38 Hz, 1 H) 3.06 - 3.52 (m, 1 H) 1.44 - 1.51 (m, 2 H) 1.17 - 1.28 (m, 2 H)
	294	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-클로로prop-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.81 - 8.56 (m, 1H), 8.51 - 8.27 (m, 2H), 7.81 - 7.52 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 2H), 5.63 - 5.24 (m, 3H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.14 (m, 1H)
	295	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.36 - 8.47 (m, 2 H) 7.49 - 7.70 (m, 1 H) 6.11 (br s, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 5.48 (br s, 2 H) 4.57 (br d, J=12.35 Hz, 1 H) 3.88 - 4.01 (m, 3 H) 3.53 - 3.66 (m, 2 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H)

[0360]

구조	No.	명칭	입체화학	NMR
	296	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.81 - 7.61 (m, 1H), 7.68 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 30.8, 11.7, 3.6 Hz, 3H), 3.63 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2H).
	297	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.24 (d, J=1.50 Hz, 1 H) 7.76 (s, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 5.23 - 5.46 (m, 3 H) 4.46 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 3.78 - 3.92 (m, 4 H) 3.53 (br d, J=2.63 Hz, 1 H) 3.19 (br s, 1 H)
	298	(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드	공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 3.32 - 3.49 (m, 1 H) 3.64 (td, J=11.76, 2.63 Hz, 1 H) 3.85 - 4.07 (m, 3 H) 4.56 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 5.41 - 6.01 (m, 2 H) 6.32 (br d, J=16.76 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J=16.76, 10.51 Hz, 1 H) 7.57 (br d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=5.00, 1.13 Hz, 1 H) 7.99 - 8.17 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.78 (d, J=5.00 Hz, 1 H)

[0361]

[0362] 추가 실시양태에 따르면, 본 개시내용의 화합물은 하기 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[0363] 1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0364] (R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

[0365] 1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0366] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0367] 1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0368] (R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0369] 4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드;

[0370] 3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

[0371] (R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0372] 1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

[0373] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0374] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0375] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0376] (R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0377] 1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0378] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0379] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0380] 6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드;

[0381] 1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0382] 1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0383] 1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0384] 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0385] 1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0386] 1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0387] 6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

[0388] 1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0389] 1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0390] 1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0391] 5-(4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

[0392] 4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'-카르복스아미드;

[0393] (R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0394] (R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0395] 1-(5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0396] 1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

[0397] (R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0398] (R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0399] 1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

[0400] 1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

[0401] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0402] 3'-((3R,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

[0403] 5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드;

[0404] (R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0405] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 191

[0406] (R)-1-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 193

[0407] (R)-3'-(1-아크릴로일-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드;

[0408] (R)-1-(2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0409] 1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온;

[0410] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0411] (R)-1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0412] 1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(6-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0413] 1-((3R,5S)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0414] 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0415] 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0416] 1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0417] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0418] 1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0419] (R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0420] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온

[0421] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0422] 6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드;

[0423] (R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복스아미드;

[0424] 1-((3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0425] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0426] 1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0427] 1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0428] (R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0429] (R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0430] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0431] (R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0432] (R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0433] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0434] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0435] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0436] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0437] 1-((2R,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0438] 1-(4-아세틸-6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온;

[0439] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0440] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0441] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-3-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0442] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0443] 1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0444] (R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0445] (R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0446] (R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0447] 1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0448] 1-((3R,5S)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0449] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-클로로프로프-2-엔-1-온;

[0450] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 또는

[0451] (R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드.

[0452] 추가 실시양태에 따르면, 본 개시내용의 화합물은 하기 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다:

[0453] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0454] (R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0455] (R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0456] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0457] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0458] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0459] (R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0460] 1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0461] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0462] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0463] 1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0464] 1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0465] 1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0466] (R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0467] (R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0468] (R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0469] (R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0470] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0471] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0472] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0473] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0474] (R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0475] (R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0476] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0477] (R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0478] (R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0479] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0480] (R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0481] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0482] (R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온;

[0483] (R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온; 또는

[0484] (R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드.

[0485] 다양한 가변기에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

[0486] 화합물의 추가의 형태

[0487] 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 1개 이상의 입체중심을 보유하고, 각각의 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 배위로 존재한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐 (E) 및 주잠멘 (Z) 이성질체 뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체의 분해는 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해, 또는 부분입체이성질체 염을 형성하고 재결정화 또는 크로마토그래피 또는 그의 임의의 조합에 의해 분리함으로써 수행된다. 문헌 [Jacques, J., et al., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 한 측면에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.

[0488] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전구약물로서 제조된다. "전구약물"은 생체내에서 모 약물로 전환되는 작용제를 지칭한다. 전구약물은 일부 상황에서 모 약물보다 투여하기가 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능할 수 있는 반면, 모체는 그렇지 않다. 전구약물

은 또한 모 약물에 비해 제약 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 유효 수용해도를 증가시킨다. 전구약물의 예는, 비제한적으로, 수용성이 이동성에 유해한 세포 막을 가로지르는 전달을 용이하게 하기 위해 에스테르 ("전구약물")로서 투여되지만, 이어서 수용성이 유익한 세포 내부에서 활성 실체인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는 본원에 기재된 화합물이다. 전구약물의 추가의 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드 (폴리아미노산)일 수 있으며, 여기서 펩티드는 대사되어 활성 모이어티를 드러낸다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여시, 전구약물은 화합물의 생물학적, 제약적 또는 치료적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 전구약물은 1개 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 제약학적 또는 치료적 활성 형태로 효소적으로 대사된다.

[0489] 한 측면에서, 전구약물은 약물의 대사 안정성 또는 수송 특징을 변경시키거나, 부작용 또는 독성을 차폐시키거나, 약물의 향미를 개선시키거나 또는 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경시키도록 설계된다. 생체내 약동학적, 약역학적 과정 및 약물 대사의 지식에 의해, 제약 활성 화합물이 공지되면, 화합물의 전구약물의 설계가 가능하다. (예를 들어, 문헌 [Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 참조).

[0490] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 전구약물일 수 있다.

[0491] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 방향족 고리 부분 상의 부위는 다양한 대사 반응에 감수성이다. 따라서, 방향족 고리 구조 상의 적절한 치환기의 혼입은 이러한 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 것이다. 구체적 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환기는, 단지 예로서, 할로겐 또는 알킬 기이다.

[0492] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 (예를 들어, 방사성동위원소로), 또는 비제한적으로 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하는 또 다른 다른 수단으로 표지된다.

[0493] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl 및 ^{125}I를 포함한다. 한 측면에서, 본원에 기재된 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 한 측면에서, 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예컨대, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인한 특정의 치료 이점을 제공한다.

[0494] 부가적 또는 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에게 투여시 대사되어 대사물을 생산하고, 이는 이어서 목적하는 치료 효과를 포함한 목적하는 효과를 생산하는 데 사용된다.

[0495] 본원에 사용된 "제약상 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고 비교적 비독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 또는 그것이 함유되어 있는 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0496] 용어 "제약상 허용되는 염"은 이것이 투여되는 유기체에 유의한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 본원에 개시된 화합물을 산과 반응시킴으로써 수득된다. 제약상 허용되는 염은 또한 본원에 개시된 화합물을 염기와 반응시켜 염을 형성함으로써 수득된다.

[0497] 본원에 기재된 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 형성되고/거나 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 염의 유형은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: (1) 화합물의 유리 염기 형태를 제약상 허용되는: 무기 산, 예컨대, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기 산, 예컨대, 예를 들어 아세트산, 프로

피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산 등과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온 (예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토류 이온 (예를 들어, 마그네슘 또는 칼슘) 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되는 경우에 형성된 염. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기, 예컨대 비제한적으로 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민과 배위될 수 있다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대 비제한적으로 아르기닌, 리신 등과 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는 데 사용되는 허용되는 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0498] 제약상 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태, 특히 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나 또는 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 과정 동안 편리하게 제조 또는 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0499] 치료 방법

[0500] 또 다른 측면에서, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 방법에 사용하기 위한 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, KEAP1의 활성화를 매개함으로써 Nrf2를 억제하는 방법이 본원에 제공된다.

[0501] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0502] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0503] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용한 의약의 제조에서의 본원에 개시된 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0504] 또 다른 측면에서, 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환은 KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개된다.

[0505] 또 다른 실시양태에서, KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, KEAP1의 활성화 및 Nrf2의 억제에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0506] 일부 실시양태에서, 질환은 산화성 스트레스와 연관된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 예컨대 암 세포 또는 손상된 세포에서 예컨대 신경변성 질환에서 산화성 스트레스를 증진시킨다.

[0507] 일부 실시양태에서, 질환은 당뇨병, 섬유증, 신경독성 또는 암이다.

[0508] 일부 실시양태에서, 질환은 복부 대동맥류, 급성 신장 손상, 성인 뇌 교모세포종, 진행성 고형 종양 림프성 악성종양, 노화, 알콜 감수성, 알레르기성, 알포트 증후군, 알츠하이머병, 천식, 아토피성 천식, 자폐증 스펙트럼 장애, 상염색체 우성 다낭성 신장, 바렛 식도, 저-등급 이형성증, 뇌 허혈, 유방암 또는 유방 신생물, 심혈관 위험, 백내장 수술, 담석증, 담즙정체, 만성 c형 간염, 만성 신장 질환, 만성 림프구성 백혈병, 만성 신기능부전, 만성 정신분열증, 만성 준임상 염증, 제1형 당뇨병과 연관된 CKD, 인지, 결장암, COPD, 각막 내피 세포 손실, 크론병, 피부 T 세포 림프종, 당뇨병, 당뇨병성 신병증, 설사, 자궁내막증, 환경적 발암, 초점성 분절성 사구체경화증, 프리드라이히 운동실조, 헬리코박터 필로리 감염, 간 장애, 헌팅톤병, IgA 신병증, 안구 수술 후 염증 및 통증, 인슐린 저항성, 간 질환, 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암, 폐 선암종, 식도암, 편평 세포 식도 암종, 식도 선암종, 두경부암, 편평 세포 두경부 암종, 방광암, 편평 세포 방광 암종, 자궁체부 자궁내막 암종, 자궁경부암, 자궁경부 편평 세포 암종, 주요 우울증, 흑색종, 대사 증후군 x, 경도 인지 장애, 미토콘드리아 근병증, 다발성 경화증, 신생물, 비알콜성 지방간 또는 비알콜성 지방간염, 비인슐린-의존성, 비허혈성 심근병증, 폐쇄성 수면 무호흡, 안구 염증, 안구 통증, 다형성, 당뇨병전기, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS), 전립선암, 건선, 정신병, 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 산화환원 상태, 류마티스 관절염, 비염, 주혈흡충증, 정신분열증, 소림프구성 림프종, 지주막하 출혈 및 제2형 (제2형 당뇨병)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0509] 일부 실시양태에서, 질환은 성인 뇌 교모세포종, 고형 종양, 림프성 악성종양, 유방암 또는 유방 신생물, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장암, 피부 T 세포 림프종, 환경적 발암, 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암, 폐 선암종, 식도암, 편평 세포 식도 암종, 식도 선암종, 두경부암, 편평 세포 두경부 암종, 방광암, 편평 세포 방광 암종, 자궁체부 자궁내막 암종, 자궁경부암, 자궁경부 편평 세포 암종, 주요 우울증, 흑색종, 대사 증후군 x, 경도 인지 장애, 미토콘드리아 근병증, 다발성 경화증, 신생물, 비알콜성 지방간 또는 비알콜성 지방간염, 비인슐린-의존성, 비허혈성 심근병증, 폐쇄성 수면 무호흡, 안구 염증, 안구 통증, 다형성, 당뇨병전기, 전립선암 및 소림프구성 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0510] 일부 실시양태에서, 질환은 주요 우울증, 대사 증후군 x, 경도 인지 장애, 미토콘드리아 근병증, 다발성 경화증, 신생물, 비알콜성 지방간 또는 비알콜성 지방간염, 비인슐린-의존성, 비허혈성 심근병증, 폐쇄성 수면 무호흡, 안구 염증, 안구 통증, 다형성 및 당뇨병전기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0512] 일부 실시양태에서, 질환은 방광암, 자궁암, 두경부암, 식도암, 난소암, 간암, 자궁경부암, 담관암종, 위암, 신장암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0513] 또 다른 측면에서, 세포 또는 대상체에게 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa) 중 어느 것의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 세포 또는 대상체에서 Nrf2를 분해하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 KEAP1을 활성화시켜 Nrf2 분해를 유발한다.

[0514] 투여 및 치료 요법

[0515] 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 본원에 기재된 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 또한, 본원에 기재된 임의의 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법은 본원에 개시된 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 활성 대사물, 전구약물 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 상기 대상체에게 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0516] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료 유효량은 용량 증량 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0517] 예방 용도에서, 본원에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다.

[0518] 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지될 수 있다 (즉, "휴약기").

[0519] 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일에 0.01 mg-5000 mg 또는 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 범위이다. 한 실시양태에서, 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0520] 제약 조성물

[0521] 또 다른 측면에서, 의약의 제조에 사용하기 위한 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다.

[0522] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)은 제약 조성물로 제제화된다. 제약 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 제약상 허용되는 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 제약 조성물의 요약은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 확인될 수 있고, 이러한 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함된다.

[0523] 본원에 사용된 제약 조성물은 본원에 개시된 화합물과 다른 화학적 성분 (즉, 제약상 허용되는 불활성 성분), 예컨대 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제 또는 그의 하나 이상의 조합의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다.

[0524] 본원에 기재된 제약 제제는 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 수질내 주사, 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내, 비강내 주사), 비강내, 협측, 국소 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 방식으로 대상체에게 투여가능하다. 본원에 기재된 제약 제제는 수성 액체 분산액, 자기-유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 펄스형 방출 제제, 다중미립자 제제 및 혼합 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0525] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 경구로 투여된다.

[0526] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 국소로 투여된다. 이러한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 샴푸, 스크럽, 럽, 도말제, 약용 스틱, 약용 붕대, 밤, 크림 또는 연고로 제제화된다. 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 피부에 국소로 투여된다.

[0527] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 흡입에 의해 투여된다.

[0528] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 비강내 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 비강 스프레이, 비강 미스트 등을 포함한다.

[0529] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 점안제로서 제제화된다.

[0530] 상기 언급된 측면 중 임의의 것에서, 본원에 개시된 화합물의 유효량이 (a) 포유동물에게 전신으로 투여되고/거나; (b) 포유동물에게 경구로 투여되고/거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/거나; (d) 포유동물에게 흡입에 의해 투여되고/거나; (e) 포유동물에게 비강 투여에 의해 투여되고/거나; (f) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/거나; (g) 포유동물에게 국소로 투여되고/거나; (h) 포유동물에게 안과적 투여에 의해 투여되고/거나; (i) 포유동물에게 직장으로 투여되고/거나; (j) 포유동물에게 비-전신으로 또는 국부로 투여되는 것인 추가 실시양태가 존재한다.

[0531] 상기 언급된 측면 중 임의의 것에서, (i) 화합물을 1회 투여하거나; (ii) 화합물을 1일의 기간에 걸쳐 수회 포유동물에게 투여하거나; (iii) 화합물을 지속적으로 투여하거나; 또는 (iv) 화합물을 연속적으로 투여하는 추가 실시양태를 비롯하여, 유효량의 본원에 개시된 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 존재한다.

[0532] 상기 언급된 측면 중 임의의 것에서, (i) 화합물이 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간마다이고; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되고; (iv) 화합물이 12시간마다 포유동물에게 투여되고; (v) 화합물이 24시간마다 포유동물에게 투여되는 추가 실시양태를 포함한, 유효량의 본원에 개시된 화합물의 다중 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 본원에 개시된 화합물의 투여가 일시적으로 중지되거나 또는 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되는 것인 휴약기를 포함하고; 휴약기의 종료 시에, 화합물의 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.

[0533] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 전신 방식보다는 국부로 투여된다.

[0534] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 국소로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 전신으로 투여된다.

[0535] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 정제 형태이다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 제약 제제는 캡슐의 형태이다.

[0536] 한 측면에서, 경구 투여를 위한 액체 제제 투여 형태는 수성 경구 분산액, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 겔 및 시럽을 포함하나 이에 제한되지는 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액 또는 용액의 형태이다.

[0537] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 개시된 화합물은 에어로졸, 미스트 또는 분말로서 사용하기 위해 제제화된다.

[0538] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.

[0539] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 경피 투여 형태로서 제조된다.

[0540] 한 측면에서, 본원에 개시된 화합물은 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적합한 제약 조성물로 제제화된다.

[0541] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 국소 투여되고, 다양한 국소 투여가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제제화될 수 있다.

[0542] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 직장 조성물, 예컨대 관장제, 직장 겔, 직장 발포체, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정체 관장제로 제제화된다.

[0543] 조합 치료

[0544] 특정 경우에, 본원에 개시된 적어도 1종의 화합물을 또 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.

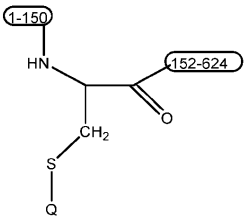
[0545] 한 구체적 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 제2 치료제와 공-투여되며, 여기서 본원에 개시된 화합물 및 제2 치료제는 치료될 질환, 장애 또는 상태의 상이한 측면을 조정하여, 어느 하나의 치료제를 단독으로 투여하는 것보다 더 큰 전체 이익을 제공한다.

[0546] 본원에 기재된 조합 요법의 경우에, 공-투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 공-약물(들)의 유형, 사용되는 구체적 약물(들), 치료될 질환 또는 상태 등에 따라 달라진다. 추가 실시양태에서, 1종 이상의 다른 치료제와 공-투여되는 경우에, 본원에 제공된 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0547] 투여가 동시에 이루어지는 경우, 다수의 치료제는, 단지 예로서, 단일의 통합된 형태 또는 다수의 형태로 제공된다.

[0548] 변형된 단백질

[0549] 또 다른 측면에서, KEAP1 단백질의 시스테인 151에 대한 공유 결합을 갖는 비-자연 발생 소분자 단편을 포함하는 변형된 KEAP1 단백질이 본원에 제공되며, 여기서 변형된 KEAP1 단백질은 서열식별번호: 1 또는 그의 변이체를 포함하고; 화학식 (X)의 구조를 갖는다:



화학식 (X)

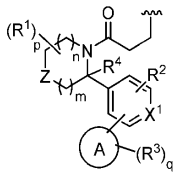
[0550]

[0551] 여기서:

[0552] S는 서열식별번호: 1 또는 그의 변이체 중 시스테인 151의 황 원자이고;

[0553] 1-150 및 152-624는 각각 서열식별번호: 1 또는 그의 변이체의 위치 1-150 및 152-624에서의 아미노산을 나타내고;

[0554] Q는 화학식 (X*)의 소분자 단편이고:



화학식 (X*)

[0555]

[0556] 여기서

[0557]  는 부착 지점을 나타내고;

[0558] 고리 A는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0559] Z는 O, $S(=O)_2$, $C(R^1)_2$ 또는 NR^7이고;

[0560] R^7은 $-C(=O)R^{7a}$, $S(=O)R^{7a}$ 또는 $S(=O)_2R^{7a}$이고, 여기서 R^{7a}는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고;

[0561] 각각의 R^1은 독립적으로 H, 할로겐, -OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$이거나,

[0562] 또는 2개의 R^1은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 3 내지 8-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0563] X^1은 N 또는 CR^2이고;

[0564] 각각의 R^2는 독립적으로 H, 할로겐, CN, OH, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0565] R^4는 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0566] 또는 R^2 및 R^4 중 1개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 5 내지 7-원 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0567] 각각의 R^3은 독립적으로 H, D, 할로겐, 옥소 (=O), -CN, -OH, $-OR^a$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-NO_2$, $-N(R^b)_2$,

$-S(=O)_2R^a$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH_2$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_6 히드록시알킬, 임의로 치환된 C_3-C_8 시클로알킬 또는 임의로 치환된 4 내지 8-원 헤테로시클로알킬이거나;

[0568] 또는 인접한 원자 상의 2개의 R^3은 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 조합되어, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0569] 각각의 R^a는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C_1-C_6 알킬(아릴), -C_1-C_6 알킬(헤테로아릴), -C_1-C_6 알킬(시클로알킬) 또는 -C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬)이고; 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0570] 각각의 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1, 2 또는 3개의 -OH, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되거나;

[0571] 또는 질소 원자 상의 2개의 R^b 기는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로 임의로 치환되고;

[0572] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0573] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0574] p는 1-12의 정수이고;

[0575] q는 1-10의 정수이다.

[0576] 서열식별번호: 1은 또한 유니프롯 식별자 Q14145 (2023-08-23으로 다운로드된 유니프롯 버전 참조)로 지칭되는 인간 KEAP1의 서열, 즉

[0577] MQPDPRPSGAGACCRFLPLQSQCPEGAGDAVMYASTECKAEVTPSQHGNRTFSYTLEDHTKQA
FGIMNELRLSQQLCDVTLQVKYQDAPAAQFMAHKVVLASSSPVFKAMFTNGLREQGMEVVSIE
GIHPKVMERLIEFAYTASISMGEKCVLHVMNGAVMYQIDSVVRACSDFLVQQLDPSNAIGIANF
AEQIGCVELHQRAREYIYMHFGEVAKQEEFFNLSHCQLVTLISRDDLNVRCESEVFHACINWVK
YDCEQRRFYVQALLRAVRCHSLTPNFLQMQLQKCEILQSDSRCKDYLVKIFEELTLHKPTQVMP
CRAPKVGRLIYTAGGYFRQSLSYLEAYNPSDGTWLRLADLQVPRSGLAGCVVGGLLYAVGGRN
NSPDGNTDSSALDCYNPMTNQWSPCAPMSVPRNRIGVGVIDGHIYAVGGSHGCIHHNSVERYEP
ERDEWHLVAPMLTRRIGVGVAVLNRLLYAVGGFDGTNRLNSAECYYPERNEWRMITAMNTIRS
GAGVCVLHNCIYAAGGYDGQDQLNSVERYDVETETWTFVAPMKHRRSALGITVHQGRIYVLG
GYDGHTFLDSVECYDPDTDTWSEVTRMTSGRSGVGVAVTMEPCRKQIDQQNCTC

에 관한 것이고, 여기서 서열은 표 1에 따라 열거된 임의의 화합물로 변형되었다. 매우 바람직한 실시양태에 따르면, 서열식별번호: 1의 시스테인 151은 표 1에 따른 상기 언급된 변형을 보유하고, 즉, [00100]의 표에 따른 각각의 화합물은 C151의 측쇄를 통해 서열식별번호: 1에 의해 코딩되는 단백질에 공유 결합된다.

[0578] 일부 실시양태에서, KEAP1 단백질은 서열식별번호: 1의 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, KEAP1 단백질은 서열식별번호: 1의 서열에 대해 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, KEAP1 단백질은 서열식별번호: 1의 서열에 대해 적어도 99.1%, 적어도 99.2%, 적어도 99.3%, 적어도 99.4%, 적어도 99.5%, 적어도 99.6%, 적어도 99.7%, 적어도 99.8% 또는 적어도 99.9 동일한 아미노산 서열을 포함한다. "서열 동일성" 또는 "퍼센트 동일성"은 질의 서열이 표적 서열과 얼마나 유사한지, 보다 정확하게는 각각의 서열 내의 얼마나 많은 문자가 정렬 후에 동일한지를 기재하는 수이다. 서열 동일성을 계산하기 위한 가장 인기있는 도구는 BLAST (기본 국소 정렬 검색 도구, https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/)이며, 이는 국소 유사성의 영역을 검색하면서 서열 쌍 사이

의 비교를 수행한다. 적합한 정렬 방법, 예를 들어 갭 개방 페널티 11 및 갭 연장 페널티 1을 갖는 BLOSUM62 매트릭스를 사용하는 글로벌-글로벌 정렬을 위한 니들만-분쉬 알고리즘이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 그 후, 정렬된 동일한 잔기의 쌍을 계수한 다음, 정렬의 총 길이 (갭, 내부, 뿐만 아니라 외부 포함)로 나누어 퍼센트 동일성 값에 도달할 수 있다. KEAP 단백질은 임의의 이들 서열의 기능적 단편, 예컨대 적어도 300개의 아미노산 길이, 적어도 350개의 아미노산 길이, 적어도 400개의 아미노산 길이, 적어도 450개의 아미노산 길이, 적어도 500개의 아미노산 길이, 적어도 550개의 아미노산 길이 또는 적어도 600개의 아미노산 길이의 기능적 단편을 포함할 수 있다. 본 발명에 따르면, 단백질 단편은 단편이 그의 모 단백질의 생물학적 기능을 적어도 부분적으로 발휘할 수 있는 경우에 기능적인 것으로 간주되며, 즉, KEAP1의 경우에 모 단백질의 단편은 예를 들어 실시예 108에 따른 Nrf2 길항작용 검정에서 활성을 갖는 경우에 기능적인 것으로 불린다.

[0579] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 시스테인 151에서 KEAP1 단백질과 부가물을 형성한다. 시스테인 151은 N에서 C로 넘버링할 때 KEAP1 단백질의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 잔기 위치 151의 시스테인일 수 있다. 시스테인 151은 서열식별번호: 1과 관련될 수 있다. KEAP1 아미노산 서열이 서열식별번호: 1에 대해 100% 동일하지 않은 실시양태에서, 시스테인 151은 서열식별번호: 1과 관련하여 시스테인 151과 동등한 시스테인일 수 있다.

[0580] 일부 실시양태에서, 부가물은 본원에 기재된 화합물과 단백질 티올 기의 반응으로부터 생성된 화합물 단편이다. 일부 실시양태에서, 단백질과의 반응 전의 화합물은 임의의 화학식 (I), (II), (III), (IIIx), (IIIa), (IIIb), (IV) 또는 (IVa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0581] 정의

[0582] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로, 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, "및/또는"을 포함한 그의 의미로 사용된다는 것에 주목해야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범주 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0583] 본원에 사용된 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다:

[0584] "옥소"는 =O 치환기를 지칭한다.

[0585] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄 라디칼을 지칭한다. 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_{10} 알킬로 지칭되며, 마찬가지로, 예를 들어 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬 (및 본원에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 나타내어진다. 알킬 기는 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_9 알킬, C_1-C_8 알킬, C_1-C_7 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_2-C_8 알킬, C_3-C_8 알킬 및 C_4-C_8 알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 1-에틸-프로필 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬은 메틸 또는 에틸이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 하기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0586] "알킬렌"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇄를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2-$이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2CH_2-$이다.

[0587] "알콕시"는 R이 정의된 바와 같은 알킬 라디칼인 화학식 OR의 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는 하기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 에톡시이다.

[0588] "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 탄소 원자가 O, N (즉, NH, N-알킬) 또는 S 원자로 대체된 상기 기재된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. "헤테로알킬렌"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄형 또는 분지형 2가 헤테로알킬 쇄를 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌 기는 하기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로알킬 기는 $-OCH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OMe$ 또는

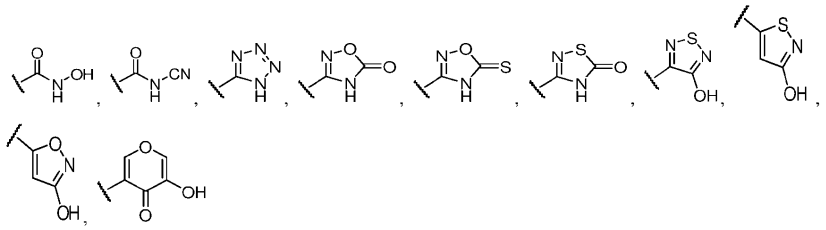
$-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 헤테로알킬렌 기는 $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0589] "알킬아미노"는 각각의 R이 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼인 화학식 -NHR 또는 -NRR의 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬아미노 기는 하기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0590] 용어 "방향족"은 4n+2 π 전자 (여기서, n은 정수임)를 함유하는 비편재화된 π-전자 시스템을 갖는 평면 고리를 지칭한다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴 기 (예를 들어, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴 기 (예를 들어, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 다를 포함한다.

[0591] "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 구조에 따라, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼 (즉, 아릴렌 기)일 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-" (예컨대 "아르알킬"에서)는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것으로 의도된다.

[0592] "카르복시"는 $-CO_2H$를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르복시 모이어티는 카르복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 특성을 나타내는 관능기 또는 모이어티를 지칭하는 "카르복실산 생동배체"로 대체될 수 있다. 카르복실산 생동배체는 카르복실산 기의 것과 유사한 생물학적 특성을 갖는다. 카르복실산 모이어티를 갖는 화합물은 카르복실산 생체동배체와 교환된 카르복실산 모이어티를 가질 수 있고, 카르복실산-함유 화합물과 비교할 경우 유사한 물리적 및/또는 생물학적 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 카르복실산 생동배체는 생리학적 pH에서 카르복실산 기와 대략 동일한 정도로 이온화될 것이다. 카르복실산의 생동배체의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0593] 등.

[0594] "시클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자 (즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 비-방향족 라디칼을 지칭한다. 시클로알킬은 포화 또는 부분 불포화일 수 있다. 시클로알킬은 방향족 고리와 융합될 수 있다 (이 경우에 시클로알킬은 비-방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합됨). 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자 또는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_3-C_6시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 모노시클릭, 비시클릭 또는 폴리시클릭이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 비시클로[3.3.2]데칸, 노르보르닐, 데칼리닐 및 아다만틸 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 모노시클릭이다. 모노시클릭 시클로알킬 라디칼은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 비시클릭이다. 비시클릭 시클로알킬 기는 융합된 비시클릭 시클로알킬 기, 스피로 비시클릭 시클로알킬 기 및 가교된 비시클릭 시클로알킬 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 스피로[2.2]펜틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 비시클로[3.3.2]데칸, 노르보르닐, 3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온 및 데칼리닐 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 폴리시클릭이다. 폴리시클릭 라디칼은, 예를 들어 아다만틸 및 를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리시클릭 시클로알킬은 아다만틸이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0595] "융합된"은 존재하는 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 융합된 고리가 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우에, 융합된 헤테로시클릴 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0596] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0597] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0598] "할로알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알콕시 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 1,2-디플루오로에톡시, 3-브로모-2-플루오로프로폭시, 1,2-디브로모에톡시 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알콕시 기는 임의로 치환될 수 있다.

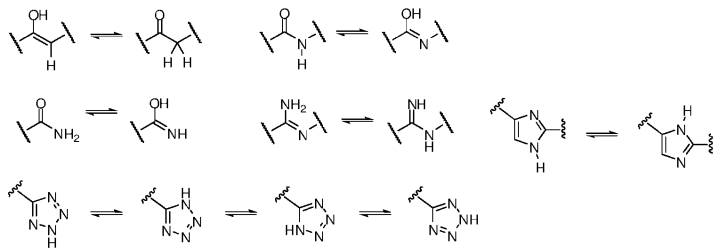
[0599] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리"는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 14원 비방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭 고리 (융합된 비시클릭 헤테로시클로알킬 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우에, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨)을 포함할 수 있음), 가교된 헤테로시클로알킬 또는 스피로 헤테로시클로알킬) 또는 폴리시클릭일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 모노시클릭이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 비시클릭이다. 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있다. 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클로알킬 라디칼은 부분 또는 완전 포화이다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 8개의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 8개의 탄소 및 1 또는 2개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소, 0-2개의 N 원자, 0-2개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소, 1-2개의 N 원자, 0-1개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우에, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬을 구성하는 원자 (헤테로원자 포함) (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)의 총수와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0600] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. 헤테로아릴은 모노시클릭 또는 비시클릭이다. 모노시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 모노시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 및 푸라자닐을 포함한다. 비시클릭 헤테로아릴의 예시적인 예는 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴 또는 푸릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0-4개의 N 원

자, 0-1개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 C_1-C_5헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9헤테로아릴이다.

[0601] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폭시드, 아릴술폭시드, 알킬술폰, 아릴술폰, -CN, 알킨, C_1-C_6 알킬알킨, 할로겐, 아실, 아실옥시, $-CO_2H$, $-CO_2$알킬, 니트로 및 아미노 (일치환 및 이치환된 아미노 기 (예를 들어, $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$) 포함) 및 그의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 1개 이상의 추가의 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 임의적인 치환기는 알킬, 알콕시, 할로알킬, 시클로알킬, 할로겐, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$ 및 $-CO_2$알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의적인 치환기는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 상기 기 중 1 또는 2개로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자 (비-시클릭 또는 시클릭) 상의 임의적인 치환기는 옥소 (=O)를 포함한다.

[0602] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본원에 제시된 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환을 동반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체 상호전환의 일부 예는 하기를 포함한다:

[0603] 

[0604] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0605] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료될 질환 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬, 투여되는 작용제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물계의 임의의 다른 목적하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 사례에서의 적절한 "유효"량은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다. "유효량"은 화합물이 화합물의 부재에 대해 언급된 목적을 달성하기에 (예를 들어, 화합물이 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 신호전달 경로를 감소시키거나 또는 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상을 감소시키기에) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료 유효량"으로 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들 (및 이 어구의 문법적 등가물)의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, 예를 들어 손상, 질환, 병리상태 또는 상태의 발병 (또는 재발)을 방지 또는 지연시키거나 또는 손상, 질환, 병리상태 또는 상태 또는 그의 증상의 발병 (또는 재발)의 가능성을 감소시키는 의도된 예방 효과를 가질 약물의 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 발생하는 것은 아니며, 단지 일련의 용량의 투여 후에만 발생할 수 있다. 따라서, 예방 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 "활성 감소량"은 길항제의 부재에 비해 효소의 활성을 감소시키는 데 요구되는 길항제의 양을 지칭한다. 본원에 사용된 "기능 파괴 양"은 길항제의 부재 대비 효소 또는 단백질의 기능을 파괴하는 데 요구되는 길항제의 양을 지칭한다. 정확한 양은

치료의 목적에 따라 달라질 것이고, 공지된 기술을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인가능할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins)] 참조).

[0606] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은 1종 초과의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 및 공동-작용제가 둘 다 단일 개체 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물 및 공동-작용제가 환자에게 개별 개체로서 특정 개재 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 2종의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0607] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예는 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0608] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태의 적어도 1종의 증상을 완화, 약화 또는 호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질환 또는 상태의 발생을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 정지시키는 것을 포함한다.

[0609] 실시예

[0610] 하기 실시예는 청구된 발명을 예시하기 위해 제공되지만, 제한하지 않는다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0611] 하기 합성 반응식은 제한이 아닌 예시 목적으로 제공된다. 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 유사한 방법에 의해 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적절한 출발 물질을 사용하고 필요에 따라 합성 경로를 변형시킴으로써 하기 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 일반적으로, 출발 물질 및 시약은 상업적 판매업체로부터 입수하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 공급원에 따라 합성하거나 또는 본원에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0612] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질, 뿐만 아니라 예를 들어 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)] (이들 모두는 이러한 개시내용에 대해 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 관련 기술분야에 인식된 것들을 사용하여 합성된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적 방법은 반응으로부터 유도될 수 있고, 반응은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위한 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다. 지침으로서 하기 합성 방법이 이용될 수 있다.

[0613] 약어

[0614] DCM: 디클로로메탄

[0615] DIEA: 디이소프로필에틸아민

[0616] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0617] DMF: 디메틸 포름아미드

[0618] DMSO: 디메틸 술폭시드

[0619] EA 또는 EtOAc: 에틸 아세테이트

[0620] ESI: 전기분무 이온화

[0621] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0622] HRMS: 고해상도 질량 분광측정법

[0623] h 또는 hr: 시간

[0624] MeOH: 메탄올

[0625] Ms: 메실 또는 메탄술포닐

[0626] min: 분

[0627] m/z: 질량-대-전하 비

[0628] ^{1}H NMR: 양성자 핵 자기 공명

[0629] ^{13}C NMR: 탄소 핵 자기 공명

[0630] PE: 석유 에테르

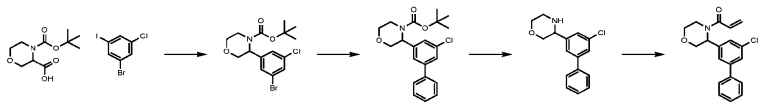
[0631] rt: 실온

[0632] TLC 박층 크로마토그래피

[0633] TFA: 트리플루오로아세트산

[0634] 실시예 1. 절차 A 및 1-(3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 1)의 합성

[0635] 절차 A

[0636] 

[0637] DMF (6 mL, 0.14 M) 중 4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-카르복실산 (200 mg, 0.86 mmol) 및 1-브로모-3-클로로-5-아이오도-벤젠 (315 mg, 0.99 mmol)의 혼합물에 글로브박스에서 N_2 하에 20℃에서 $[IR(DF(CF_3)PPY)_2(DTBPY)]PF_6$ (9.7 mg, 0.0086 mmol), 염화니켈 (II) (19 mg, 0.086 mmol), dtbbpy (34 mg, 0.12 mmol) 및 Cs_2CO_3 (845 mg, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 34W 청색 LED 램프를 사용하여 25℃에서 12시간 동안 조사하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL, 2 당량)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE / EtOAc 100:1 → 0:1)하여 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (300 mg, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

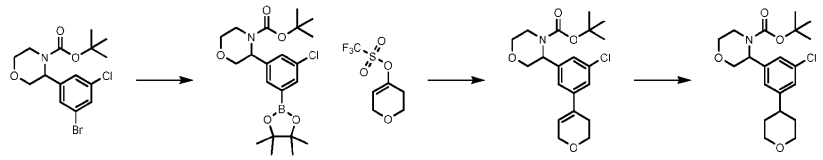
[0638] 1,4-디옥산 (2 mL), MeCN (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.26 mmol) 및 페닐보론산 (37 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 K_2CO_3 (2 당량, 75 mg) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 빙수 (30 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (170 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0639] 에틸 아세테이트 (5 mL, 0.09 M) 중 tert-부틸 3-(3-클로로-5-페닐-페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (170 mg, 0.45 mmol)에 20℃에서 EtOAc 중 HCl (10 mL)을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴린 HCl (170 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0640] DCM (5 mL, 0.12 M) 중 3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴린 HCl (170 mg, 0.62 mmol)의 혼합물에 0℃에서 트리에틸아민 (94 mg, 0.93 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (56 mg, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (3 mL)에 붓고, DCM (2 mL * 2)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하고, 진공 하에 농축시켜 1-(3-(5-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (48 mg, 22% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: 328.1 [M+1].

[0641] 입체화학: 라세미.

[0642] 실시예 2. 1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 5)의 합성

[0643] 

[0644] tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 A로부터 수득하였다.

[0645] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.17 M) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (660 mg, 1.75 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (1334 mg, 5.25 mmol)의 혼합물에 25℃에서 AcOK (2 당량, 345 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.1 당량, 100 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (30 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE/EtOAc 1:0→0:1)하여 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (700 mg, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0646] 에탄올 (2 mL, 0.14 M), 톨루엔 (4 mL, 0.14 M) 및 물 (0.5 mL, 0.14 M) 중 3,6-디히드로-2H-피란-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (263 mg, 1.13 mmol) 및 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (400 mg, 0.94 mmol)의 혼합물에 25℃에서 $NaHCO_3$ (3 당량, 290 mg) 및 $Pd(PPh_3)2Cl_2$ (40 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg, 36% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0647] 에틸 아세테이트 (5 mL, 0.01 M) 중 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20 mg, 0.052 mmol)의 혼합물에 PtO_2 (20 mg)를 25℃에서 첨가하고, H2 (15 psi) 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20mg)를 무색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하였다.

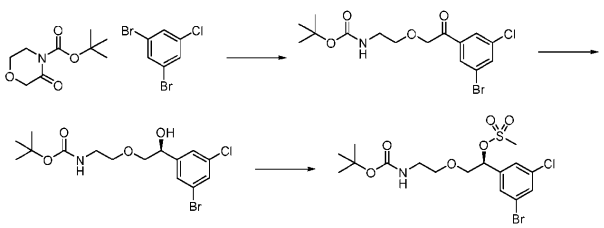
[0648] 절차 A의 단계 3에서 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 336.1 [M+1].

[0649] 거울상이성질체 분리 조건: 칼럼: REGIS (s,s) 웰크-O1 (250mm*30mm,10um); 이동상: CO_2 및 MeOH. 체류 시간 2.03.

[0650] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0651] 실시예 3. 절차 B 및 (R)-1-(3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 136)의 합성

[0652] 절차 B



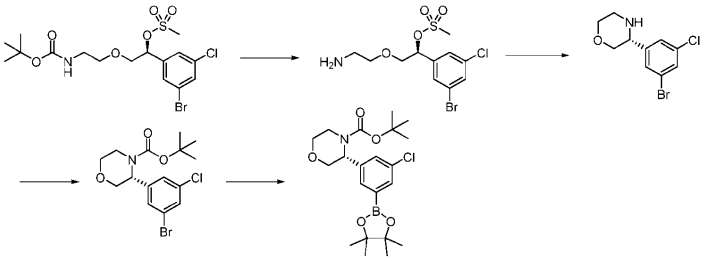
[0653]

[0654] n-부틸리튬 (2.5 M, 29.59 mL, 73.97 mmol, 1 당량)을 이소프로필 에테르 (200 mL) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (20 g, 73.97 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -65℃에서 적가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 이소프로필 에테르 (100 mL) 중 tert-부틸 3-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (14.88 g, 73.97 mmol, 1 당량)를 적가하고, -65℃에서 1시간 동안 교반하였다.

[0655] 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭하였다. 용액을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0에서 4:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-옥소-에톡시]에틸]카르바메이트 (6.0 g, 15.28 mmol, 21% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0656] BH_3-THF (5.88 mL, 5.88 mmol, 1.1 당량)를 THF (10 mL) 중 (S)-2-메틸-CBS-옥사자보롤리딘 (1.02 g, 1.06 mmol)에 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. THF (15 mL) 중 tert-부틸 N-[2-[2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-옥소-에톡시]에틸]카르바메이트 (2.1 g, 5.34 mmol, 1 당량)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 MeOH (15mL)로 켄칭하고, 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르 중 6-15% EtOAc)에 의해 정제하여 (S)-(2-(2-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-히드록시에톡시)에틸)카르바메이트 (1.80 g, 4.56 mmol, 85% 수율)를 백색 오일로서 수득하였다. 입체화학은 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986-2012]에 따라 할당하였다.

[0657] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 (S)-(2-(2-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-히드록시에톡시)에틸)카르바메이트 (1.80 g, 4.56 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 4-(디메틸아미노)피리딘 (27 mg, 0.23 mmol, 0.05 당량) 및 트리에틸아민 (1.38 g, 13 mmol)을 첨가하였다. DCM (5 mL) 중 메틸술포닐 메탄술포네이트 (1.191 g, 6.84 mmol, 1.5 당량)의 용액을 0℃에서 천천히 첨가한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (20 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1에서 0:1)에 의해 정제하여 (S)-1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (2.00 g, 4.23 mmol, 93% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.



[0658]

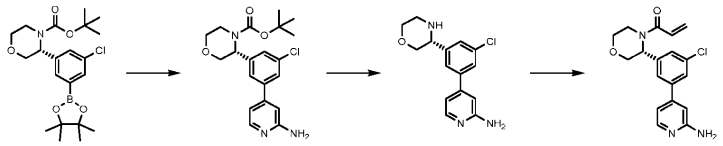
[0659] 1,4-디옥산 (200 mL, 1.06 M) 중 (S)-1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에틸 메탄술포네이트 (100 g, 211 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 디옥산 중 HCl (4 M, 1000 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (S)-2-(2-아미노에톡시)-1-(3-브로모-5-클로로페닐)에틸 메탄술포네이트 HCl을 무색 오일로서 수득하고, 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0660] DCM (200 mL, 0.22 M) 중 (S)-2-(2-아미노에톡시)-1-(3-브로모-5-클로로페닐)에틸 메탄술포네이트 HCl (16.5

g, 44 mmol)의 용액에 N,N-디에틸에탄아민 (26.8 g, 265 mmol)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 H_2O (40 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mL*3)로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100:0에서 88:12)에 의해 정제하여 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린 (3.90 g, 14.1 mmol, 32% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0661] DCE (60 mL, 0.30 M) 중 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린 (5 g, 18.07 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (3658 mg, 36 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (2208 mg, 18 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7891 mg, 36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)에 붓고, DCM (80 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코(ISCO)®; 80 g 세파플래쉬(SEPAFLASH)® 실리카 플래쉬 칼럼, 75 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (4.90 g, 13.0 mmol, 72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0662] $Pd(dppf)Cl_2$ (578 mg, 0.1 당량)를 1,4-디옥산 (30 mL, 0.26 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (3 g, 7.96 mmol, 1 당량), 비스(피나콜레이토)디보론 (2427 mg, 9.55 mmol, 1.2 당량) 및 아세트산칼륨 (1954 mg, 19.91 mmol, 2.5 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL*2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트)하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2700 mg, 6.37 mmol, 80% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

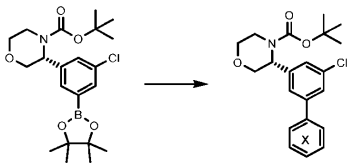
[0663] 

[0664] $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.028 mmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 25℃에서 1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (120 mg, 0.28 mmol, 1 당량), 2-아미노-4-브로모피리딘 (58 mg, 0.33 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨 (97 mg, 0.70 mmol, 2.5 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (4 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (4 mL*2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:5)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (90 mg, 0.23 mmol, 82% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0665] EtOAc 중 4M HCl (1 mL)을 0℃에서 EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.25 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리딘-2-아민 HCl (100 mg, 0.24 mmol, 94% 수율)을 수득하였다.

[0666] 트리에틸아민 (55 mg, 0.55 mmol, 2 당량)을 0℃에서 DCM (1 mL) 중 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리딘-2-아민 HCl (80 mg, 0.27 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. DCM (1 mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (14 mg, 0.16 mmol, 0.6 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (3 mL)에 붓고, DCM (3 mL*3)으로 추출하고, 염수 (3 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, MeOH:EtOAc = 1:10)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (24 mg, 0.066 mmol, 24% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 344.1 [M+1].

[0667] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

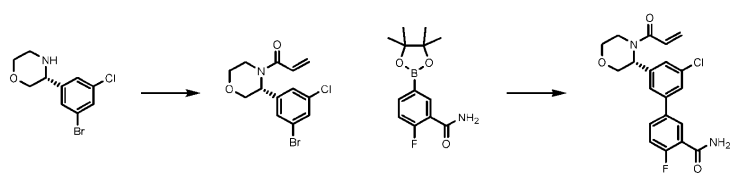
[0668] 

[0669]

절차 B의 적절한 커플링 파트너를 사용하여, 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다. **Cmp**	**명칭**	**단계 8의 커플링 파트너**	**LC-MS m/z [M+1]**
136	(R)-1-(3-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-아미노-4-브로모피리딘	344.1
10	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리딘	330.1
12	(R)-1-(4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	1-(4-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	412.1
13	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	359.0
19	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모-5-플루오로피리미딘	348.0
62	(R)-2-(3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세트아미드	2-(3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아세트아미드	376.1
213	(R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온	5-브로모-1-메틸피리미딘-2(1H)-온	360.1
214	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-N-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민	360.1
298	(R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이소니코틴아미드	2-브로모이소니코틴아미드	372.1

[0670] 실시예 4. 절차 C 및 (R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (화합물 44)의 합성

[0671] 절차 C

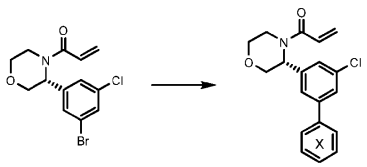
[0672] 

[0673] (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린을 절차 B의 단계 5로부터 수득하였다.

[0674] DCM (60 mL, 0.30 M) 중 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린 (5 g, 18.07 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (2.74 g, 27 mmol, 1.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (1.8 g, 19.88 mmol, 1.1 당량)를 N_2 하에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, H_2O (40 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (30 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA=77/23에서 3/1)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (5.17 g, 15.6 mmol, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0675] 1,4-디옥산 (8 mL, 0.09 M) 및 물 (1.6 mL, 0.097 M) 중 (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (310 mg, 0.93 mmol)의 용액에 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (298 mg, 1.12 mmol, 1.2 당량) 및 탄산칼륨 (324 mg, 2.34 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (68 mg, 0.093 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (20 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 20 mL 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0.5/1에서 0/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (96.8mg, 0.36 mmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 389.1 [M+1].

[0676] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



[0677]

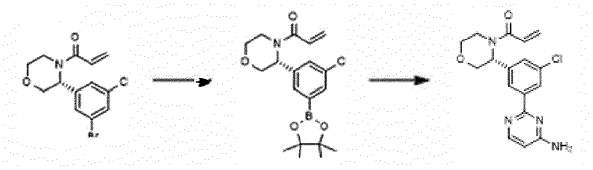
[0678] 절차 C에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp.	명칭	단계 2의 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
44	(R)-3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드	389.1
2	(R)-N-(3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트아미드	(3-아세트아미도페닐)보론산	385.1
82	(R)-6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐) 이소인돌린-1-온	6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-1-온	383.1
90	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘	343.1
91	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘	359.1
97	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘	368.0
115	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	358.2
116	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	332.1
117	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피라졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸	318.1
135	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	(2-아미노피리미딘-5-일)보론산	345.1

[0679]

[0680] 실시예 5. 절차 D 및 (R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 96)의 합성

[0681] 절차 D

[0682] 

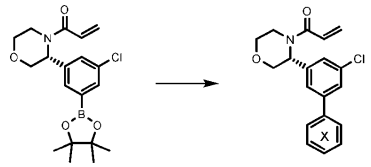
[0683] (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 C로부터 수득하였다.

[0684] 1,4-디옥산 (60 mL, 0.29 M) 중 (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (5.8 g, 17 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (6.68 g, 26.31 mmol, 1.5 당량)의 용액에 아세트산칼륨 (4.30 g, 43 mmol, 2.5 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.89 g, 1.22 mmol, 0.07 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 ml) 중에 용해시키고, 물 (8 mL x 2), 염수 (8 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 5.9 g을 갈색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 사용하였다.

[0685] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.03 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 0.0794 mmol, 1 당량) 및 2-클로로피리미딘-4-아민 (10.29 mg, 0.079 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 $Pd(dppf)Cl_2$ (5.7 mg, 0.0079 mmol, 0.1 당량) 및 탄산칼륨 (21.9 mg, 0.15 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압

하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EtOAc, Rf=0.45)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 0.014 mmol, 18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 345.1 [M+1].

[0686] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



[0687]

[0688] 절차 D에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

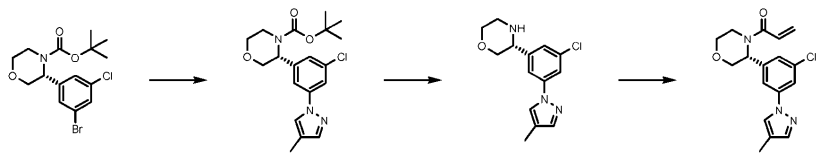
Cmp	명칭	단계 2의 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
96	(R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4-아민	345.1
80	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-아미노-6-클로로피리미딘	345.1
86	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-6-메톡시피리미딘	360.1
87	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4-메틸피리미딘	344.1
88	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4-메톡시피리미딘	360.1
92	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-5-아민	345.1
93	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4,6-디메틸피리미딘	358.1
95	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-6-메틸피리미딘-4-아민	359.0
98	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모-6-메틸피리딘	343.1
100	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-6-메톡시피리딘	359.2
101	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-5-메틸피리미딘	344.1
103	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메톡시피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-5-메톡시피리미딘	360.1
104	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4-메틸피리딘	343.1
105	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4-메톡시피리딘	359.1
106	(R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르보니트릴	4-클로로피리미딘-2-카르보니트릴	355.1
126	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로피리딘	329.1
128	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-브로모피리다진-3-아민	345.1
132	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피리다진-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로피리다진-4-아민	345.1
199	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	380.0

[0689]

Cmp	명칭	단계 2의 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
218	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-(메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로-N2-메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	375.2
219	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((2-히드록시에틸)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-((4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)에탄-1-올	390.2
235	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-1H-피라졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	3-브로모-1H-피라졸-5-아민	333.2
250	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-브로모피라진-2-아민	345.0
251	(R)-1-(3-(3-(5-아미노피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-브로모피라진-2-아민	345.2
254	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-4-메톡시피리미딘-5-아민	375.2
255	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-브로모-3-메톡시피라진-2-아민	375.2
258	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-브로모피라진-2,3-디아민	360.0
259	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로-3-메톡시피라진-2-아민	375.2
261	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-5-메톡시피리미딘-4-아민	375.2
268	(R)-1-(3-(3-(5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2,4-디클로로피리미딘-5-아민	379.2
271	(R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2,6-디클로로피리미딘-4-아민	379.2
55	(R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	346.1
141	(R)-1-(3-(3-(6-아미노피리다진-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-브로모피리다진-3-아민	345.1
296	(R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘	368.2

[0690]

[0691] 실시예 6. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 118)의 합성



[0692]

[0693] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 6으로부터 수득하였다.

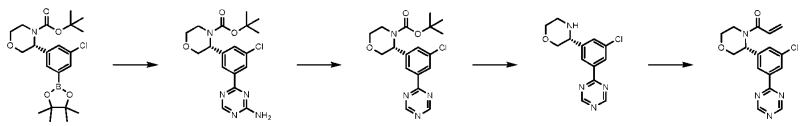
[0694] DMA (15 mL, 0.062 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (350 mg, 0.92 mmol, 1 당량)의 용액에 4-메틸피라졸 (152 mg, 1.85 mmol, 2 당량), 트랜스-N-N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (97%) (26 mg, 0.18 mmol, 0.2 당량), 포타슘 tert-부톡시드 (312 mg, 2.78 mmol) 및 CuI (35 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN] B%: 50%-80%, 10분])에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (40 mg, 0.084 mmol, 9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0695] 에틸 아세테이트 (3 mL, 0.017 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20 mg, 0.053 mmol, 1 당량)의 용액에 에틸 아세테이트 중 HCl (4 M, 3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 직접 추가 정제 없이 사용하였다.

[0696] DCM (3 mL, 0.019 M) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴린 (16 mg, 0.057 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (8.74 mg, 0.086 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (6.25 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 2 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE:EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.032 mmol, 56% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 332.0 [M+1].

[0697] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0698] 실시예 7. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 147)의 합성

[0699] 

[0700] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 7로부터 수득하였다.

[0701] $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.1당량)를 25℃에서 1,4-디옥산 (2 mL, 0.49 M) 및 물 (0.40 mL, 0.49 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.18 mmol, 1 당량), 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (231 mg, 1.77 mmol, 1.5 당량) 및 탄산칼륨 (407 mg, 2.94 mmol, 2.5 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (4 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (4 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:ETOAC=1:5)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg, 0.33 mmol, 28% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

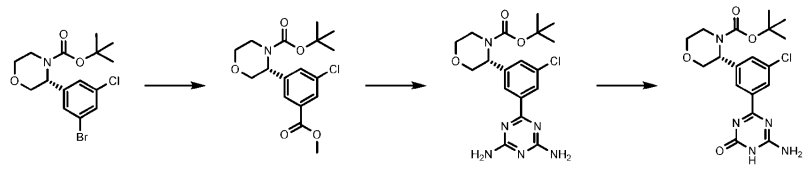
[0702] DMF (1.5 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (110 mg, 0.28 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 tert-부틸 니트라이트 (86 mg, 0.84 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (1 mL * 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:ETOAC=1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (18 mg, 0.052 mmol, 19% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0703] EtOAc 중 HCl (1 mL, 4M)을 0℃에서 EtOAc (1 mL) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20 mg, 0.053 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린 HCl (10 mg, 0.036 mmol, 68% 수율)을 수득하였다.

[0704] 트리에틸아민 (10 mg, 0.11 mmol, 1.5 당량)을 0℃에서 DCM (1 mL) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린 (20 mg, 0.072 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. DCM (1mL) 중 아크릴로일 클로라이드 (7.8 mg, 0.086 mmol, 1.2 당량)의 용액을 0℃에서 천천히 첨가한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (3mL)에 붓고, DCM (3 mL * 3)으로 추출하고, 염수 (3 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EtOAc:PE = 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.2 mg, 0.015 mmol, 22% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 331.1 [M+1].

[0705] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0706] 실시예 8. (R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 (화합물 177)의 합성



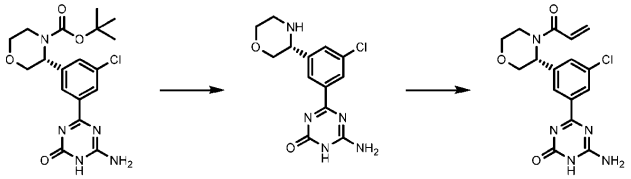
[0707]

[0708] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[0709] 메탄올 (180 mL, 0.095 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (6.5 g, 17.25 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (17.46 g, 172 mmol, 10 당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 (1.25 g, 1.72 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, CO로 수회 퍼징한 다음, CO (50 psi) 하에 65℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 물질을 물 (30 mL)에 녹이고, 에틸 아세테이트 (30 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:0~5:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(메톡시카르보닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (120 mg, 0.34 mmol, 64% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0710] 메탄올 (10 mL, 0.14 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(메톡시카르보닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (520 mg, 1.46 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.346 g, 9.15 mmol, 3 당량), 카르밤이미도일 우레아 (596 mg, 5.84 mmol, 4 당량) 및 소듐 메톡시드 (631 mg, 11.69 mmol, 8 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN] B%: 20%-60%, 8분])에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (35 mg, 0.085 mmol, 6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0711] 물 (40 mL, 0.092 M) 중 아질산나트륨 (38.15 g, 553 mmol, 50 당량)을 아세트산 (80 mL, 0.092 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (4.5 g, 11.06 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 물 (10 mL)로 세척하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(6-아미노-4-옥소-4,5-디히드로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (3.50 g, 8.58 mmol, 78% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.



[0712]

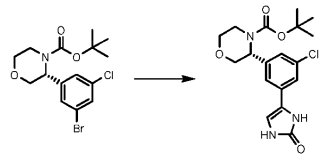
[0713] 디옥산 중 HCl (50 mL)을 1,4-디옥산 (100 mL, 0.23 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(6-아미노-4-옥소-4,5-디히드로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (12 g, 23.53 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 (R)-6-아미노-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 HCl (8.0 g, 23.2 mmol, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0714] 아크릴로일 클로라이드 (352 mg, 3.89 mmol, 0.5 당량)를 0℃에서 DCM (50 mL, 0.15 M) 중 (R)-6-아미노-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2(1H)-온 HCl (2.4 g, 7.79 mmol, 1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.01 g, 15.59 mmol, 2 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, DCM (50 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 웰치 엑스티메이트 C18

250*100mm*10um; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1%-40%, 20분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (600 mg, 1.66 mmol, 21% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 362.1 [M+1].

[0715] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0716] 실시예 9. (R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다졸-2-온 (화합물 184)의 합성



[0717]

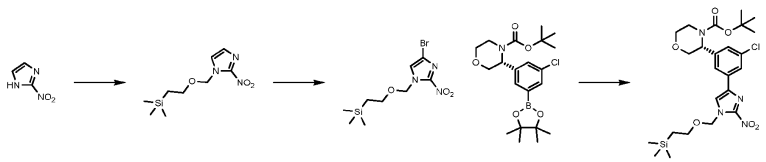
[0718] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[0719] DMSO (2 mL, 0.089 M) 중 1,3-디히드로이미다졸-2-온 (15 mg, 0.17 mmol, 1 당량), tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100.8 mg, 0.26 mmol, 1.5 당량), 아세트산팔라듐 (4.01 mg, 0.017 mmol, 0.1 당량) 및 아세트산나트륨 (43.9 mg, 0.53 mmol, 3 당량)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (3 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2,EtOAc = 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (17 mg, 0.045 mmol, 25% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0720] 단계 9 또는 절차 B에서 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 334.1 [M+1].

[0721] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0722] 실시예 10. (R)-1-(3-(3-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 193)의 합성



[0723]

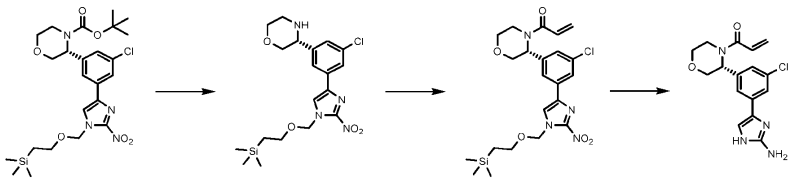
[0724] THF (20 mL, 0.44 M) 중 2-니트로-1H-이미다졸 (1 g, 8.84 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 N_2 하에 수소화나트륨 (459 mg, 11.49 mmol, 1.3 당량) (60% 순도)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.91 g, 11.49 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (100 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1에서 5:1)에 의해 정제하여 트리메틸-[2-[(2-니트로이미다졸-1-일)메톡시]에틸]실란 (1.90 g, 7.81 mmol, 88% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0725] DMF (10 mL, 0.86 M) 및 $CHCl_3$ (10 mL) 중 트리메틸-[2-[(2-니트로이미다졸-1-일)메톡시]에틸]실란 (2.1 g, 8.62 mmol, 1 당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (1.68 g, 9.49 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (100 mL)에 붓고, 수성 층을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1에서 3:1)에 의해 정제하여 2-[(4-브로모-2-니트로-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (1.50 g, 4.66 mmol, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0726] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를

절차 B의 단계 7로부터 수득하였다.

[0727] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.11 M) 및 물 (2.5 mL, 0.11 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (580 mg, 1.36 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 2-[(4-브로모-2-니트로-이미다졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (661 mg, 2.05 mmol, 1.5 당량), 삼염기성 인산칼륨 (581 mg, 2.73 mmol, 2 당량) 및 카탁시움A Pd G2 (91.5 mg, 0.13 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1에서 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (470 mg, 0.87 mmol, 64% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0728] 

[0729] DCM (10 mL, 0.055 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (300 mg, 0.55 mmol, 1 당량)의 용액에 $ZnBr_2$ (250 mg, 1.11 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 342 mg을 조 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

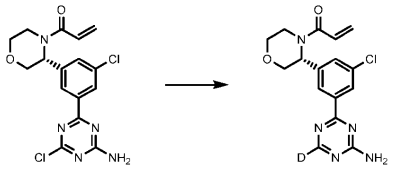
[0730] DCM (10 mL, 0.078 M) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(2-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴린 (342 mg, 0.78 mmol, 1 당량)의 용액에 아크릴산 (84 mg, 1.17 mmol, 1.5 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (201 mg, 1.55 mmol, 2 당량) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (991 mg, 1.55 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (50 mL)에 붓고, 수성 층을 DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1에서 1:1)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (177 mg, 0.36 mmol, 46% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0731] 에탄올 (2 mL, 0.14 M) 및 물 (0.6 mL) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-니트로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (177 mg, 0.35 mmol, 1 당량)의 용액에 철 분말 (60 mg, 1.07 mmol, 3 당량) 및 염화암모늄 (19 mg, 0.35 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 유기 층을 여과하고, 증발 건조시켜 조 생성물 166 mg을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0732] DCM (2 mL, 0.11 M) 중 (R)-1-(3-(3-(2-아미노-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (154 mg, 0.33 mmol, 1 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL, 0.11 M)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg, 0.165 mmol, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 333.0 [M+1].

[0733] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0734] 실시예 11. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 208)의 합성

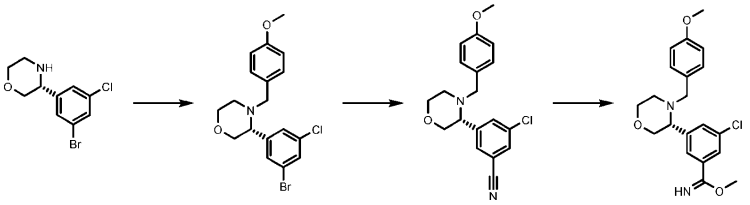
[0735] 

[0736] (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D를 사용하여 수득하였다.

[0737] D_2O (2 mL) 및 THF (1 mL, 0.26 M) 중 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.26 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 아연 (과립상, 200 mg, 3.06 mmol, 11.63 당량) 및 아세트산-D3 (47 mg, 0.78 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 15%-45%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일-6-d)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (10 mg, 0.028 mmol, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 347.1 [M+1].

[0738] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0739] 실시예 12. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 210)의 합성

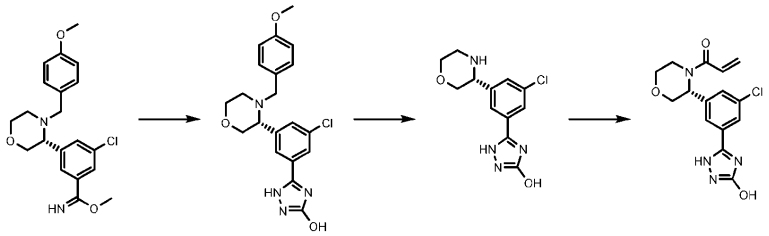
[0740] 

[0741] (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린을 절차 B의 단계 5로부터 수득하였다.

[0742] MeCN (10 mL, 0.072 M) 중 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린 (200 mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨 (199.9 mg, 1.44 mmol, 2 당량) 및 4-메톡시벤질 클로라이드 (226.51 mg, 1.44 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (260 mg, 0.65 mmol, 91% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0743] 테트라키스(트리페닐포스핀) (2.91 g, 2.52 mmol, 0.2 당량) 및 시안화아연 (1.18 g, 10.08 mmol, 0.8 당량)을 DMF (50 mL, 0.25 M) 중 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (5 g, 12.6 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL*2), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MPLC (40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 0-15% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 (R)-3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)벤조니트릴 (2.50 g, 7.29 mmol, 58% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0744] 소듐 메톡시드 (210.1 mg, 1.16 mmol, 0.2당량)를 메탄올 (20 mL, 0.29 M) 중 (R)-3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)벤조니트릴 (2 g, 5.83 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 MPLC (12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 36 mL/분에서 0~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 용리액, 구배)에 의해 정제하여 (R)-3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)벤즈이미데이트 (500 mg, 1.33 mmol, 23% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.



[0745]

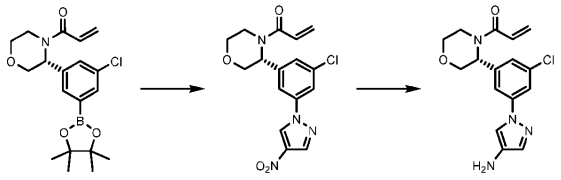
[0746] N-메틸 모르폴린 (674 mg, 6.66 mmol, 5 당량) 및 아미노우레아 히드로클로라이드 (148 mg, 1.33 mmol, 1 당량)를 1,4-디옥산 (10 mL, 0.13 M) 중 메틸 (R)-3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)벤즈이미데이트 (500 mg, 1.33 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MPLC (12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 36 mL/분에서 0~80% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 (R)-5-(3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-올 (300mg, 0.75 mmol, 56% 수율)을 수득하였다.

[0747] 트리플루오로아세트산 (3 mL, 0.23 M) 및 TfOH (3 mL) 중 (R)-5-(3-클로로-5-(4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-올 (280 mg, 0.69 mmol, 1 당량)의 혼합물을 90℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30 mm*10 um; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1%-30%, 10분)에 의해 정제하였다.

[0748] 아크릴산 (14.11 mg, 0.19 mmol, 1.1 당량), N,N-디이소프로필에틸아민 (446 mg, 3.45 mmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (283 mg, 0.44 mmol, 2.5 당량)를 0℃에서 DCM (1 mL, 0.17 M) 중 (R)-5-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-올 (50 mg, 0.17 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 TLC (EtOAc: MeOH=10:1) 및 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30 mm*10 um; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-히드록시-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (1.9 mg, 0.0055 mmol, 3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 335.1 [M+1].

[0749] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0750] 실시예 13. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 211)의 합성



[0751]

[0752] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

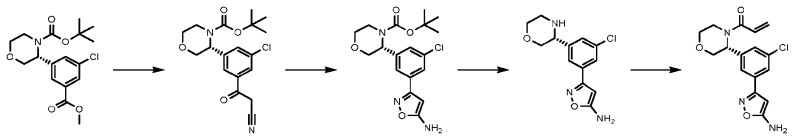
[0753] MeCN (8 mL, 0.099 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 0.79 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 4-니트로-1H-피라졸 (233 mg, 2.06 mmol, 2.6 당량), 붕산 (294 mg, 4.76 mmol, 6 당량), 4A 분자체 (300 mg) 및 아세트산구리 (II) (72 mg, 0.39 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 35%-55%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.138 mmol, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0754] 에탄올 (3 mL, 0.028 M), 물 (1.5 mL, 0.028 M) 및 아세트산 (0.30 mL, 0.028 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.13 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 아연

(과립상, 31.53 mg, 0.48 mmol, 3.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 20%-40%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (6.6 mg, 0.019 mmol, 14% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 333.1 [M+1].

[0755] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0756] 실시예 14. (R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 212)의 합성

[0757] 

[0758] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(메톡시카르보닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 화합물 177로의 합성의 단계 1로부터 수득하였다.

[0759] NaH (40 mg, 1.68 mmol, 3 당량)를 THF (3 mL, 0.18 M) 중 아세토니트릴 (46 mg, 1.12 mmol, 2 당량)의 용액에 첨가하고, 15분 동안 교반한 후, tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(메톡시카르보닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.56 mmol, 1 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (6 mL)에 붓고, EtOAc (6 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO2, PE:EtOAc = 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-시아노아세틸)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.274 mmol, 49% 수율)를 수득하였다.

[0760] 메탄올 (3 mL, 0.091 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-시아노아세틸)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.27 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 히드록실아민 히드로클로라이드 (57 mg, 0.82 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (6 mL)에 붓고, EtOAc (6 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (70 mg, 0.184 mmol, 67% 수율)를 수득하였다.

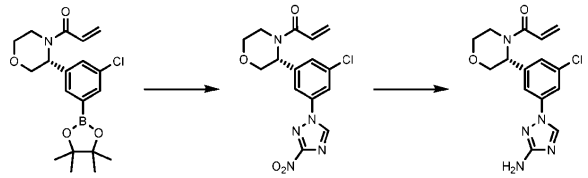
[0761] DCM (3 mL, 0.061 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (70 mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 THF (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (6 mL)에 붓고, DCM (6 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 (R)-3-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)이속사졸-5-아민 (51 mg, 0.182 mmol, 99% 수율)을 수득하였다.

[0762] DCM (5 mL, 0.078 M) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)이속사졸-5-아민 (104 mg, 0.37 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 DIEA (120 mg, 3 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (16 mg, 0.18 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (6 mL)에 붓고, DCM (6 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EtOAc)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(5-아미노이속사졸-3-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 0.089 mmol, 24% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 334.1 [M+1].

[0763] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0764] 실시예 15. (R)-1-(3-(3-(3-아미노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합

물 215)의 합성

[0765] 

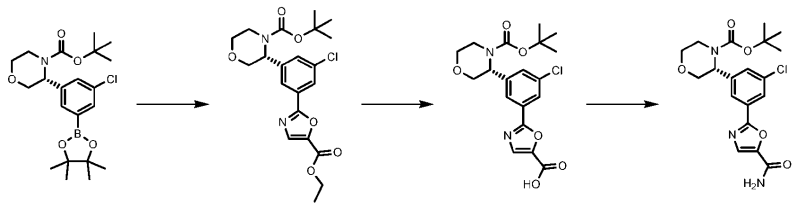
[0766] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0767] MeCN (8 mL, 0.13 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (400 mg, 1.05 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸 (314 mg, 2.75 mmol, 2.6 당량), 붕산 (392 mg, 6.35 mmol, 6 당량), 4A 분자체 (400 mg) 및 구리 디아세테이트 (96 mg, 0.52 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 O_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 20-60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (80 mg, 0.22 mmol, 21% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0768] 에탄올 (2 mL), 물 (1 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (80 mg, 0.22 mmol, 1 당량)의 용액에 아연, 과립 (50 mg, 0.76 mmol, 3.5 당량)을 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EA:MeOH=5:1)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(3-아미노-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (38 mg, 0.11 mmol, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 334.1 [M+1].

[0769] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0770] 실시예 16. (R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-5-카르복스아미드 (화합물 220)의 합성

[0771] 

[0772] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0773] 1,4-디옥산 (12 mL, 0.18 M) 및 물 (3 mL, 0.18 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (1200 mg, 2.83 mmol), 에틸 2-브로모옥사졸-5-카르복실레이트 (560 mg, 2.54 mmol, 0.9 당량), 탄산칼륨 (782.8 mg, 5.66 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (204 mg, 0.28 mmol, 0.1 당량)의 용액을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 압력 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE=EA=3:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(5-(에톡시카르보닐)옥사졸-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (740 mg, 1.69 mmol, 60% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0774] THF (6 mL, 0.23 M) 및 물 (1.2 mL, 0.23 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(5-(에톡시카르보닐)옥사졸-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (740 mg, 1.69 mmol, 1 당량) 및 수산화리튬 1수화물 (284 mg, 6.77 mmol, 4 당량)을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

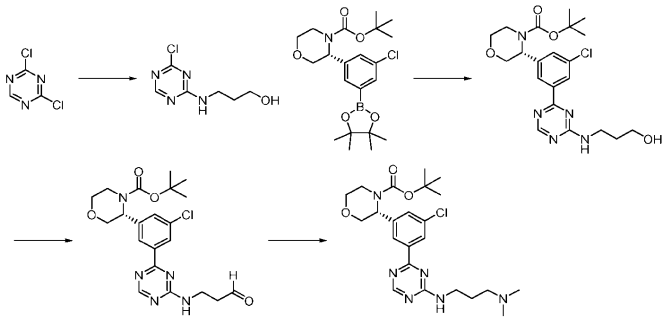
H_2O (10mL)로 희석하고, MTBA (10 mL*2)로 추출하였다. 1M 수성 HCl을 첨가하여 pH를 4~5로 조정하였다. 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-2-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-5-카르복실산 (560 mg, 1.37 mmol, 81% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0775] THF (2 mL, 0.18 M) 중 (R)-2-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-5-카르복실산 (150 mg, 0.36 mmol, 1 당량)의 용액에 중탄산암모늄 (58 mg, 0.73 mmol, 2 당량), 피리딘 (58 mg, 0.73 mmol, 2 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (160 mg, 0.73 mmol, 2 당량)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (5 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-(5-카르바모일옥사졸-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg, 0.319 mmol, 87% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0776] tert-부틸 (R)-3-(3-(5-카르바모일옥사졸-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 334.1 [M+1].

[0777] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0778] 실시예 17. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 221)의 합성



[0779]

[0780] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.66 M) 중 3-아미노-1-프로판올 (601 mg, 8.0 mmol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA (1.3당량) 및 2,4-디클로로-1,3,5-트리아진 (1 g, 6.66 mmol)을 첨가하고, N_2 하에 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1에서 0/1)에 의해 정제하여 3-[(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-1-올 (820 mg, 4.35 mmol, 65% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0781] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0782] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.22 M), H_2O (1.8 mL) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (1505.3 mg, 3.55 mmol, 1 당량)의 용액에 3-[(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-1-올 (670 mg, 3.55 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (2 당량, 981 mg) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 당량, 411 mg)를 N_2 하에 첨가하고, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-히드록시프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.11 mmol, 31% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0783] DCM (5 mL, 0.08 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-히드록시프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.44 mmol, 1 당량)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (245.1 mg, 0.57 mmol)을 첨가하고, N_2 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (8mL)에 부었다. 수성 상을

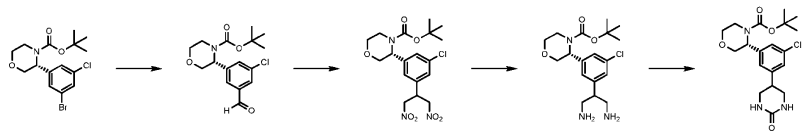
DCM (5 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-옥소프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (40 mg, 0.089 mmol, 20% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0784] DCM (5 mL, 0.018 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-옥소프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (40 mg, 0.089 mmol, 1 당량)의 용액에 디메틸아민 히드로클로라이드 (11 mg, 0.13mmol)를 첨가하고, N_2 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (8 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (5 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.084 mmol, 94% 수율)를 수득하였다.

[0785] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 431.3 [M+1].

[0786] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0787] 실시예 18. (R)-5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (화합물 222)의 합성

[0788] 

[0789] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 6으로부터 수득하였다.

[0790] DMF (30 mL, 0.26 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (3 g, 7.96 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산나트륨 (2.53 g, 23.8 mmol, 3 당량), 트리에틸실란 (2.31 g, 19.91 mmol, 2.5 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (404.57 mg, 0.55 mmol, 0.07당량)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고, CO로 수회 퍼징한 다음, CO (50psi) 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1에서 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-포르밀페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.00 g, 6.14 mmol, 77% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0791] 니트로메탄 (937 mg, 15.31 mmol, 50 당량)을 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-포르밀페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.31 mmol, 1 당량) 및 Al_2O_3 (100 mg)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc (10 mL)로 세척하였다. 10% 수성 시트르산 용액 (10 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디니트로프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol, 76% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0792] THF (1 mL, 1.39 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디니트로프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (600 mg, 1.39 mmol, 1 당량) 및 1,3,5-트리클로로벤젠 (253 mg, 1.39 mmol, 1 당량)의 용액에 Ar 하에 25℃에서 PtO_2 (10 mg)를 첨가하였다. 반응물을 H_2 (50 PSI) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 유기 층을 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 75*30mm*3um; 액체 상: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN]B%: 1%-30%, 8분])에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디아미노프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.270 mmol, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

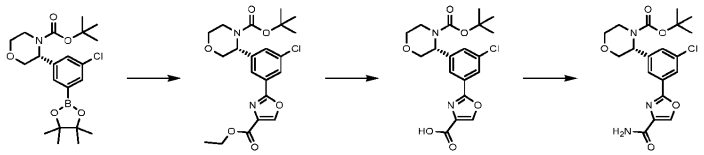
[0793] THF (1 mL, 0.11 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디아미노프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (40 mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에 THF (0.5 mL) 중 1,1'-카르보닐-디이미다졸 (17 mg, 0.11 mmol, 1 당량)을 N_2 하에 25℃에서 천천히 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을

정제용 TLC (SiO_2, EA:MeOH = 5:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (40 mg, 0.101 mmol, 93% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0794] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 350.2 [M+1].

[0795] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0796] 실시예 19. (R)-2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복스아미드 (화합물 224)의 합성

[0797] 

[0798] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0799] 1,4-디옥산 (25 mL, 0.18 M) 및 물 (5 mL, 0.18 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (2.4 g, 5.66 mmol), 에틸 2-브로모옥사졸-4-카르복실레이트 (1.24 g, 5.66 mmol, 1 당량), 탄산칼륨 (1.56 g,11.32 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.41 g, 0.56 mmol, 0.1 당량)의 용액을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 0:1-1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-(에톡시카르보닐)옥사졸-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.10 g, 4.81 mmol, 85% 수율)를 수득하였다.

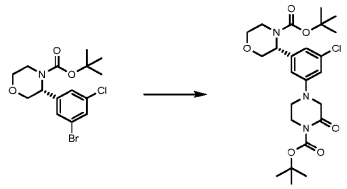
[0800] THF (5 mL, 0.18 M) 및 물 (1.2 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4-(에톡시카르보닐)옥사졸-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.50 g, 1.14 mmol) 및 LiOH (0.18 g, 4.43 mmol, 4 당량)의 용액을 N_2 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, MTBA (10 mL*2)로 추출하였다. 수성 HCl (1 M)을 수상에 첨가하여 pH를 4-5로 조정하였다. 수상을 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-2-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복실산 (0.43 g)을 수득하였다.

[0801] THF (2 mL, 0.24 M) 중 (R)-2-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)옥사졸-4-카르복실산 (200 mg, 0.48 mmol, 1 당량)의 용액에 중탄산암모늄 (77 mg, 0.97 mmol, 2 당량), 피리딘 (77.39 mg, 0.97 mmol, 2 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (213.53 mg, 0.97 mmol, 2 당량)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (5 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-카르바모일옥사졸-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (220 mg)를 수득하였다.

[0802] tert-부틸 (R)-3-(3-(4-카르바모일옥사졸-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 362.0 [M+1].

[0803] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0804] 실시예 20. (R)-4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피페라진-2-온 (화합물 228)의 합성



[0805]

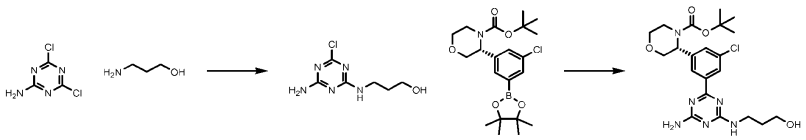
[0806] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 6으로부터 수득하였다.

[0807] N_2 하에 1,4-디옥산 (40 mL, 0.045 M) 중 아세트산팔라듐 (II) (40.53 mg, 0.18 mmol, 0.10 당량) 및 binap (라세미) (224 mg, 0.36 mmol, 0.20 당량)의 용액을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (680 mg, 1.81 mmol, 1 당량), 1-boc-2-옥소피페라진 (361.47 mg, 1.81 mmol, 1 당량) 및 탄산세슘 (882.3 mg, 2.70 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)에 붓고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-70% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페라진-1-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (650mg, 1.31 mmol, 73% 수율)를 수득하였다.

[0808] tert-부틸 (R)-3-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페라진-1-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 349.8 [M+1].

[0809] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0810] 실시예 21. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 229)의 합성

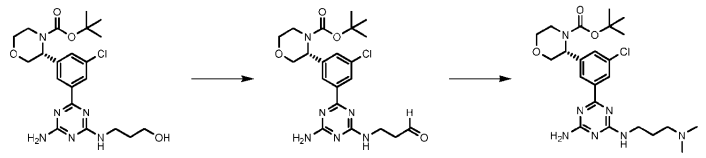


[0811]

[0812] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.61 M) 중 4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (1 g, 6.06 mmol, 1 당량), DIEA (1.3 당량, 1.01 g) 및 3-아미노-1-프로판올 (546.32 mg,7.27 mmol)의 용액을 N_2 하에 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1에서 0/1)에 의해 정제하여 3-[(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-1-올 (1.00 g, 4.91 mmol, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0813] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0814] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.15 M) 및 H_2O (1.8 mL) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (228.9 mg, 0.54 mmol, 1.1 당량)의 용액에 3-[(4-아미노-6-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-1-올 (100 mg, 0.49 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (2 당량, 65 mg) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 당량, 30 mg)를 첨가하고, N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (8 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1에서 0/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-히드록시프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 수득하였다.



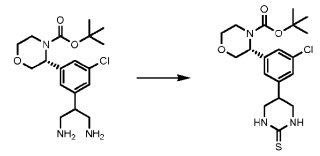
[0815]

[0816] DCM (5 mL, 0.21 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-히드록시프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.04 mmol, 1 당량)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (592.95 mg, 1.39 mmol)을 첨가하고, N_2 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (8 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (5 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-옥소프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (450 mg, 0.680 mmol, 63% 수율)를 수득하였다.

[0817] DCM (5 mL, 0.19 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-옥소프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (450 mg, 0.91 mmol, 1 당량)의 용액에 디메틸아민 히드로클로라이드 (119 mg, 1.46 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (515 mg, 2.43 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (8mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (5 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL*2)로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (280 mg, 0.39 mmol, 41% 수율)를 수득하였다.

[0818] tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 단계 9 또는 절차 B에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 446.3 [M+1]. 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0819] 실시예 22. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 233)의 합성



[0820]

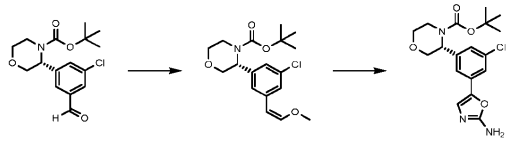
[0821] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디아미노프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 화합물 222에 대한 합성의 단계 3으로부터 수득하였다.

[0822] THF (1 mL, 0.86 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1,3-디아미노프로판-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (320 mg, 0.86 mmol, 1 당량)의 용액에 THF (0.5 mL) 중 디(이미다졸-1-일)메탄티온 (154 mg, 0.86 mmol, 1 당량)을 천천히 첨가한 다음, 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EA:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol, 28% 수율)를 수득하였다.

[0823] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 366.2 [M+1].

[0824] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0825] 실시예 23. (R)-1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-5-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 234)의 합성



[0826]

[0827] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-포르밀페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 화합물 222의 합성의 단계 2로부터 수득하였다.

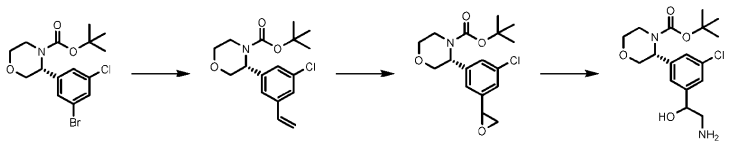
[0828] THF (3 mL, 0.10 M) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (136.79 mg, 0.39 mmol, 1.3 당량)의 용액에 0℃에서 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-포르밀페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.31 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10mL)에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R,Z)-3-(3-클로로-5-(2-메톡시비닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0829] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.09 M) 및 물 (2 mL) 중 tert-부틸 (R,Z)-3-(3-클로로-5-(2-메톡시비닐)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg,0.36 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (71 mg, 0.40 mmol, 1.1 당량)를 0℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 우레아 (22. mg, 0.36 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 C18 75*30mm*3um; 액체 상: [정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 C18 75*30mm*3um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN] B%: 25%-70%, 8분)])에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(2-아미노옥사졸-5-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (15 mg, 0.039 mmol, 11% 수율)를 수득하였다.

[0830] tert-부틸 (R)-3-(3-(2-아미노옥사졸-5-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 334.0 [M+1].

[0831] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0832] 실시예 24. 1-((R)-3-(3-클로로-5-((S)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 및 1-((R)-3-(3-클로로-5-((R)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 240 및 241)의 합성

[0833] 

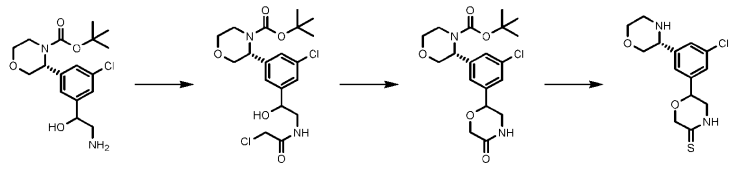
[0834] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 6으로부터 수득하였다.

[0835] 에탄올 (200 mL, 0.26 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20 g, 53 mmol, 1 당량) 및 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (8.53 g, 63.71 mmol, 1.2 당량)의 용액에 트리에틸아민 (16.11 g, 159.29 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM 착물 (430.4 mg, 0.53 mmol, 0.01 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 플래쉬 칼럼 12 g, 60 mL/분에서 30-70% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-비닐페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (20.80 g)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0836] DCM (50 mL, 0.31 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-비닐페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (5 g, 15.44 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 3-클로로퍼벤조산 (6.66 g, 30.88 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. Na_2SO_3의 수용액 (50 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL*2), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 100 mL/분에서 0-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(옥시란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.50 g, 7.36 mmol, 48% 수율)를 수득하였다.

[0837] 과량의 암모니아 메탄올 (26.27 mL, 183 mmol, 25 당량) 중 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(옥시란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.5 g, 7.35 mmol, 1 당량)를 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (3R)-3-(3-(2-아미노-1-히드록시에틸)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이

트 (2.30 g, 6.45 mmol, 88% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 55%의 순도를 ^{1}H NMR에 의해 지정하였다.

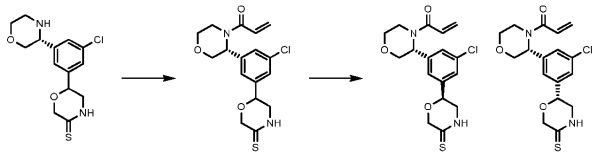


[0838]

[0839] DCM (20 mL, 0.32 M) 중 tert-부틸 (3R)-3-(3-(2-아미노-1-히드록시에틸)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.25 g, 6.30 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (1091 mg, 10.78 mmol, 1.71 당량)을 첨가하였다. 클로로아세틸 클로라이드 (783 mg, 6.93 mmol, 1.1 당량)를 0℃에서 천천히 첨가한 다음, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(2-(2-클로로아세트아미도)-1-히드록시에틸)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 순도 ~40%로 수득하였다. 조 잔류물을 정제하지 않았다.

[0840] THF (30 mL, 0.20 M) 중 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(2-(2-클로로아세트아미도)-1-히드록시에틸)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.6 g, 6 mmol, 1 당량)의 용액을 0℃에서 냉각시킨 후, 수소화나트륨 (480 mg, 12 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (30 mL)에 붓고, DCM (30 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(5-옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (210 mg, 0.52 mmol, 9% 수율)를 수득하였다.

[0841] m-크실렌 (2 mL, 0.20 M) 중 오황화인 (179.22 mg, 0.40 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(5-옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (160 mg, 0.40 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 135℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (기기: ACSTJ-GX-AP; 칼럼: 물 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 조건: 물 (NH_4HCO_3-ACN))에 의해 정제하여 6-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)모르폴린-3-티온 (30 mg, 0.096 mmol, 24% 수율)을 수득하였다.



[0842]

[0843] 트리에틸아민 (19.40 mg, 0.19 mmol, 2 당량)을 DCM (1 mL, 0.095 M) 중 6-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)모르폴린-3-티온 (30 mg, 0.095 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드 (7.81 mg, 0.086 mmol, 0.9 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 부분입체이성질체를 정제용 HPLC (ACSTJ-GX-AK, 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10 μm, 조건: 물(NH_4HCO_3)-ACN)를 사용하여 분리하여 1-((3R)-3-(3-클로로-5-(5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (20 mg, 0.054 mmol, 56% 수율)을 수득하였다.

[0844] 입체화학: 모르폴린 입체중심에서의 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체. 모르폴린-3-티온 상의 입체중심을 임의로 할당하였다.

[0845] 1-((R)-3-(3-클로로-5-((S)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온, LC-MS m/z: 367.2 [M+1].

[0846] 1-((R)-3-(3-클로로-5-((R)-5-티옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온, LC-MS m/z: 367.2 [M+1].

[0847] 실시예 25. (S)-6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 및 (R)-6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 (화합물 231 및 232)의 합성

[0848] 화합물 240 및 241의 합성의 단계 5로부터의 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(5-옥소모르폴린-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에 사용하였다.

[0849] 6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온의 부분입체이성질체 혼합물 (78 mg, 0.22 mmol, 1 당량)을 키랄 SFC로 분리하였다.

[0850] 키랄팩 IH-3,100x4.6mm I.D.,3 μm; 이동상: A: CO_2 B: EtOH(0.1%IPAm, v/v); 유량:3.4mL/분; 칼럼 온도: 35℃.

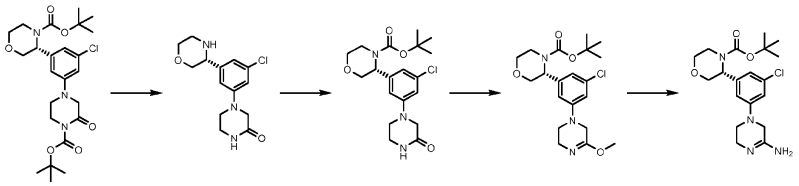
[0851] 입체화학: 모르폴린 입체중심에서의 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체. 모르폴린-3-온 상의 입체중심을 임의로 할당하였다.

[0852] 첫번째로 용리된 화합물을 (S)-6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 (18.5 mg)으로서 임의로 할당하였다.

[0853] 제2 용리된 화합물을 임의로 (R)-6-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-온 (18.7 mg)으로서 할당하였다.

[0854] 실시예 26. (R)-1-(3-(3-(5-아미노-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 244)의 합성

[0855] tert-부틸 (R)-3-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페라진-1-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 화합물 228의 합성으로부터 수득하였다.

[0856] 

[0857] DCM (6 mL, 0.28 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페라진-1-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (840 mg, 1.69 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA (2 mL)를 25℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물 (500mg)을 수득하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0858] DCM (10 mL, 0.17 M) 중 조 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피페라진-2-온 (500 mg, 1.69 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 트리에틸아민 (342.14 mg, 3.38 mmol, 2 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (368.96 mg, 1.69 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 50-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(3-옥소피페라진-1-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.26 mmol, 75% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

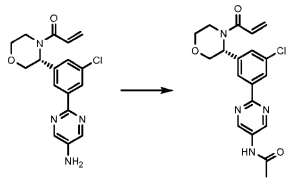
[0859] DCM (6 mL, 0.21 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(3-옥소피페라진-1-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.26 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (242 mg, 1.64 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 후속 단계에 사용하였다.

[0860] DCM (6 mL) 중 조 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(5-메톡시-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.22 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -40℃에서 수성NH_3 (6 mL)을 첨가하였다. 용액을 -40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 복귀시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 C18 80*30mm*3um; 액체 상: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN] B%: 20%-50%, 8분])에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(5-아미노-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (125 mg, 0.32 mmol, 26% 수율)를 수득하였다.

[0861] tert-부틸 (R)-3-(3-(5-아미노-3,6-디히드로피라진-1(2H)-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 단계 9에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 349.2 [M+1].

[0862] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0863] 실시예 27. (R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-5-일)아세트아미드 (화합물 248)의 합성



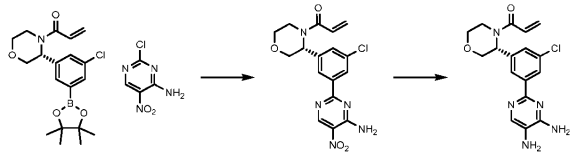
[0864]

[0865] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D로부터 수득하였다.

[0866] DCM (3 mL, 0.24 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(5-메틸피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (250 mg, 0.73 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (110 mg, 1.08 mmol, 1.5 당량), 아세틸 클로라이드 (68.3 mg, 0.87 mmol, 1.2 당량) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (8.85 mg, 0.072 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 80*30mm*3um; 액체 상: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN] B%: 20%-45%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-5-일)아세트아미드 (121 mg, 0.31 mmol, 43% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 387.2 [M+1].

[0867] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0868] 실시예 28. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 253)의 합성



[0869]

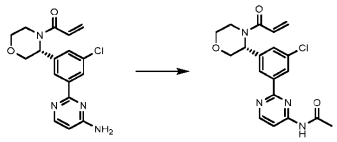
[0870] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

[0871] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.13 M) 및 물 (1 mL, 0.13 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 0.79 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 2-클로로-5-니트로-피리미딘-4-아민 (221.83 mg, 1.27 mmol, 1.6 당량), 탄산칼륨 (219.56 mg, 1.58 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0.079 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 50 mL/분에서 30-60% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-니트로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (220 mg, 0.56 mmol, 71% 수율)을 수득하였다.

[0872] 에탄올 (2 mL, 0.12 M), 물 (1 mL, 0.12 M) 및 아세트산 (1 mL, 0.12 M) 중 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-5-니트로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (200 mg, 0.51 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 과립형 아연 (130 mg, 1.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 1N HCl로 켄칭하였다. 용액 pH를 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH=8-9로 조정하고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (40.7 mg, 0.11 mmol, 22% 수율)을 수득하였다. LC-MS m/z: 360.2 [M+1].

[0873] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0874] 실시예 29. (R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-일)아세트아미드 (화합물 256)의 합성

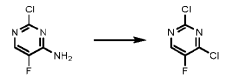
[0875] 

[0876] (R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D로부터 수득하였다.

[0877] 아세트산 무수물 (4 mL, 0.14 M) 중 (R)-1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (200 mg, 0.58 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 4-(디메틸아미노)피리딘 (2.12 mg, 0.017 mmol, 0.03 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN] B%: 30%-50%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-N-(2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-일)아세트아미드 (85 mg, 0.21 mmol, 37% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 387.0 [M+1].

[0878] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

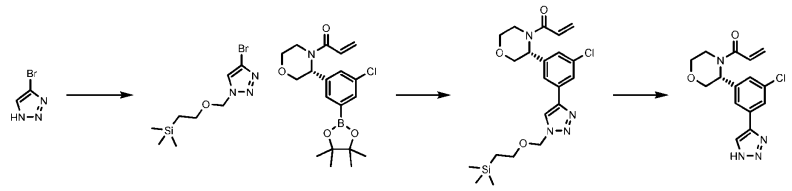
[0879] 실시예 30. 화합물 263의 합성

[0880] 

[0881] 2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-아민 (1 g, 5.98 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 수성 NH_3 (40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 35℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-아민을 수득하였다.

[0882] 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-아민을 절차 D의 단계 2에 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.1 [M+1].

[0883] 실시예 31. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 269)의 합성

[0884] 

[0885] 0℃에서 DMF (2 mL, 0.33 M) 중 4-브로모-1H-트리아졸 (100 mg, 0.67 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산세슘 (440.42 mg, 1.37 mmol, 2 당량) 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (169.02 mg, 1.013 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE:EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 2-[(4-브로모트리아졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (30 mg, 0.108 mmol, 16% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0886] (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 D의 단계 1로부터 수득하였다.

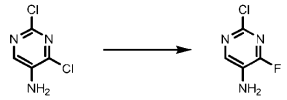
[0887] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.02 M) 및 물 (0.40 mL, 0.055 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.13 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 2-[(4-브로모트리아졸-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (36 mg, 0.13 mmol, 1 당량), 탄산칼륨 (45 mg, 0.33 mmol, 2.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (9.5 mg, 0.013 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 7시간 동

안 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE:EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (10 mg, 0.022 mmol, 17% 수율)을 수득하였다.

[0888] DCM (2 mL, 0.08 M) 중 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (110 mg, 0.24 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 트리플루오로아세트산 (1 mL, 0.08 M)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 35℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 10%-40%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (47 mg, 0.14 mmol, 59% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 319.2 [M+1].

[0889] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0890] 실시예 32. (R)-1-(3-(3-(5-아미노-4-플루오로피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 278)의 합성

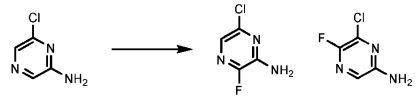
[0891] 

[0892] DMF (3 mL, 0.81 M) 중 2,4-디클로로피리미딘-5-아민 (400 mg, 2.43 mmol, 1 당량)의 용액에 플루오린화칼륨 (283 mg, 4.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃에서 13시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 2-클로로-4-플루오로피리미딘-5-아민 (400 mg)을 갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0893] 조 2-클로로-4-플루오로피리미딘-5-아민을 절차 D에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.1 [M+1].

[0894] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0895] 실시예 33. (R)-1-(3-(3-(6-아미노-5-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 279)의 합성

[0896] 

[0897] MeCN (8 mL, 0.48 M) 중 6-클로로피라진-2-아민 (500 mg, 3.85 mmol, 1 당량), 셀렉트플루오르® (1.025 g, 2.89 mmol, 0.75 당량) 및 탄산은 (106.42 mg, 0.38 mmol, 0.1 당량)의 용액을 마이크로웨어에서 85℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0에서 1:1)에 의해 정제하여 6-클로로-3-플루오로-피라진-2-아민 (200 mg, 1.36 mmol, 35% 수율) 및 6-클로로-5-플루오로-피라진-2-아민 (170 mg, 1.15 mmol, 30% 수율)을 수득하였다.

[0898] 6-클로로-3-플루오로-피라진-2-아민을 절차 D에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.0 [M+1].

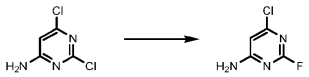
[0899] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0900] 실시예 34. (R)-1-(3-(3-(6-아미노-3-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 280)의 합성

[0901] 화합물 279의 합성으로부터의 6-클로로-5-플루오로-피라진-2-아민을 절차 D에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.1 [M+1].

[0902] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0903] 실시예 35. (R)-1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 283)의 합성

[0904] 

[0905] 플루오린화칼륨 (1.77 g, 30.49 mmol)을 20℃에서 DMF (10 mL, 0.61 M) 중 2,6-디클로로피리미딘-4-아민 (1 g, 6.09 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC [칼럼: 페노메넥스 루나 C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분]에 의해 정제하여 6-클로로-2-플루오로피리미딘-4-아민 (50 mg, 0.34 mmol, 6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0906] 6-클로로-2-플루오로피리미딘-4-아민을 절차 D의 단계 2에 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.2 [M+1].

[0907] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0908] 실시예 36. (R)-1-(3-(3-(5-아미노-6-플루오로피라진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 289)의 합성

[0909] 

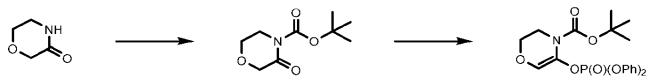
[0910] MeCN (8 mL, 0.48 M) 중 5-클로로피라진-2-아민 (500 mg, 3.85 mmol, 1 당량), 셀렉트플루오르® (1.025 g, 2.89 mmol, 0.75 당량) 및 탄산은 (106.42 mg, 0.38 mmol, 0.10 당량)의 용액을 마이크로웨이브 중에서 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:0-1:1)에 의해 정제하여 5-클로로-3-플루오로-피라진-2-아민 (100 mg, 0.67 mmol, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0911] 5-클로로-3-플루오로-피라진-2-아민을 절차 D에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 363.1 [M+1].

[0912] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0913] 실시예 37. 절차 E 및 4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온 (화합물 11)의 합성

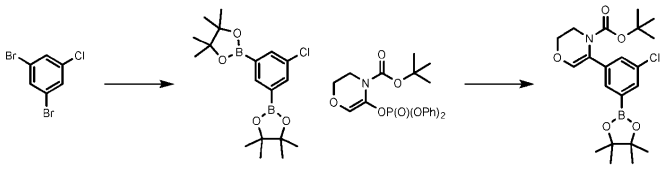
[0914] 절차 E

[0915] 

[0916] THF (100 mL, 0.99 M) 중 모르폴린-3-온 (10.098 g, 99.88 mmol)의 용액에 10℃에서 트리에틸아민 (15 g) 및 DMAP (300 mg)를 첨가하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (23.97 g, 109.87 mmol)를 조금씩 첨가한 다음, 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL * 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 농축시켜 tert-부틸 3-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (20 g, 99.39 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0917] THF (100 mL, 0.24 M) 중 tert-부틸 3-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (5000 mg, 24.84 mmol)의 용액에 LiHMDS (28.4 mL, 1 M)를 -30℃에서 적가하였다. 반응물을 -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 디페닐 포스포로클로리데이트 (7342.5 mg, 27.33 mmol)를 -30℃에서 적가한 다음, 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 100:1-10:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (4500 mg, 10.38 mmol, 42% 수율)

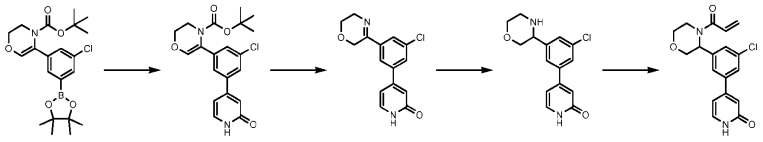
를 갈색 오일로서 수득하였다.



[0918]

[0919] 1,4-디옥산 (200 mL, 0.36 M) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (20 g,73.97 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)디보론 (56 g, 221.9 mmol, 3 당량), KOAc (36 g, 5 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (2 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 50 mL 포화 수성 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc)에 의해 정제하여 2,2'-(5-클로로-1,3-페닐렌)비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란) (16 g, 43.6 mmol, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0920] 1,4-디옥산 (72 mL, 0.34 M), MeCN (72 mL) 및 H_2O (36 mL) 중 2,2'-(5-클로로-1,3-페닐렌)비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란) (18 g, 49.38 mmol)의 용액에 tert-부틸 5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (16.49 g, 39.51 mmol), K_2CO_3 (2 당량, 13.8 g) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.8 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (100 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 50 mL 포화 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 10:1에서 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (10.0 g, 23.7 mmol, 48% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.



[0921]

[0922] 1,4-디옥산 (1 mL, 0.47 M), MeCN (1 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.47 mmol, 1 당량)의 용액에 4-브로모-1-메틸-피리딘-2-온 (89.2 mg, 0.47 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (131.26 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (3 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수 용액 3 mL로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 분리하고, 건조 (Na_2SO_4)시킨 후, 농축 건조시켰다. 이어서, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 0:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (100mg, 0.25 mmol, 52% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0923] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (400 mg, 1.03 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 4-(3-클로로-5-(5,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-3-일)페닐)피리딘-2(1H)-온 (290 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0924] 메탄올 (5 mL, 0.38 M) 중 4-(3-클로로-5-(5,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-3-일)페닐)피리딘-2(1H)-온 (550 mg, 1.90 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $NaBH_4$ (144 mg, 3.80 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 수성 HCl로 켄칭하여 pH를 5-6으로 조정한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수성 층을 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH=9-10으로 조정한 다음, EtOAc (5 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (Al_2O_3, 디클로로메탄/메탄올 = 100/1에서 10/1)에 의해 정제하여 4-(3-클로로-5-모르폴린-3-일-페닐)-1H-

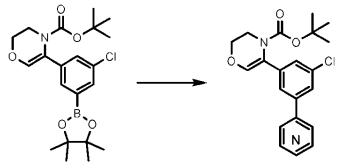
피리딘-2-온 (300mg, 1.03mmol, 54% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0925] DCM (4 mL, 0.25 M) 중 4-(3-클로로-5-모르폴린-3-일-페닐)-1H-피리딘-2-온 (300 mg, 1.03 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (156 mg, 1.54 mmol, 1.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (112 mg, 1.23 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (12 mL)에 붓고, DCM (9 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[0926] 잔류물을 정제용 TLC (PE:EtOAc=0:1)에 의해 정제하였다. 거울상이성질체를 SFC (칼럼: (S,S)-웰크-01, 50x4.6mm ID, 3.5um)에 의해 이동상 CO_2 및 EtOH (0.05% IPAm, v/v)를 사용하여 분리하였다.

[0927] 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 345.1 [M+1].

[0928] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0929] 

[0930] 절차 E에서의 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 거울상이성질체를 분리하고, 절대 입체화학을 할당하지 않았다.

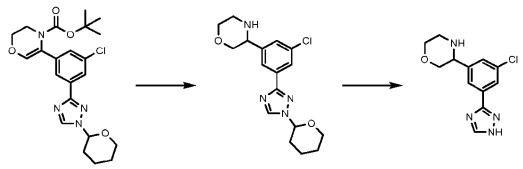
Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
11	4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	4-브로모-1-메틸-피리딘-2-온	345.1
14	1-(3-(3-클로로-5-(피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리다진	330.1
34	1-(3-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-브로모퀴녹살린	380.1
35	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-2-메틸피리미딘	344.1
36	3-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	359.1
37	1-(3-(3-클로로-5-(1,5-나프티리딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	3-브로모-1,5-나프티리딘	380.1
38	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-6-메틸피리미딘	344.1
40	1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	345.1
42	1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘	330.0
43	1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘	368.1
49	1-(3-(3-클로로-5-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-2-메톡시피리미딘	360.0
53	5-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	5-아이오도-2-메틸피리다진-3(2H)-온	360.1
54	1-(3-(3-클로로-5-(피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피라진	330.1
57	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	7-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘	382.1
56	1-(3-(3-클로로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-클로로-3-메톡시피리다진	360.1
59	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피라진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로-6-메틸피라진	344.8
60	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-6-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	3-브로모-4-플루오로벤즈아미드	389.1
70	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-4-카르복스아미드	4-브로모벤즈아미드	371.1

[0931]

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
71	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	3-브로모벤즈아미드	371.0
72	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-5-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	3-브로모-5-플루오로벤즈아미드	389.0
73	3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-클로로-2-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	3-브로모-2-플루오로벤즈아미드	389.0
75	4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	4-브로모피콜린아미드	372.1
77	2-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드	2-클로로피리미딘-4-카르복스아미드	373.0
107	6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4-카르복스아미드	6-클로로피리미딘-4-카르복스아미드	373.1

[0932]

[0933] 실시예 38. 1-(3-(3-클로로-5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 41)의 합성



[0934]

[0935] tert-부틸 5-(3-클로로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트를 절차 E에서 3-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸의 커플링으로부터 수득하였다.

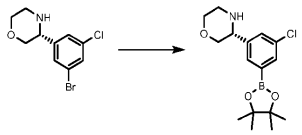
[0936] THF (4 mL, 0.22 M) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (400 mg, 0.89 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 보란 디메틸술피드 (430.13 mg, 5.37 mmol, 6 당량)를 적가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 버블 형성이 사라질 때까지 0℃에서 반응 혼합물에 적가한 다음, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 3-(3-클로로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴린 (180 mg, 0.52 mmol, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0937] DCM (2 mL, 0.26 M) 중 조 3-(3-클로로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴린 (180 mg, 0.52 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민 (104.43 mg, 1.03 mmol, 2 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (56.mg, 0.62 mmol, 1.2 당량)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (5 mL)에 붓고, DCM (5 mL x 3)으로 추출하고, 염수 (5 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3-(3-클로로-5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴린 (20 mg, 0.063 mmol, 12% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0938] 3-(3-클로로-5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)모르폴린을 절차 E에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 319.1 [M+1].

[0939] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

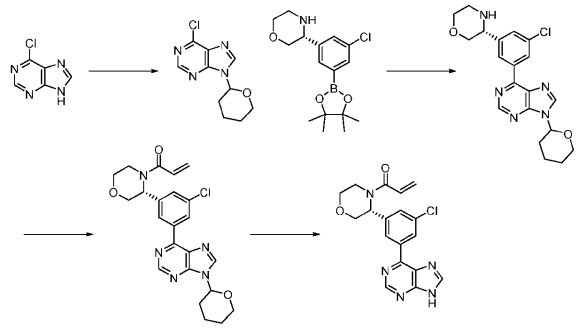
[0940] 실시예 39. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 58)의 합성



[0941]

[0942] (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린을 절차 B의 단계 5로부터 수득하였다.

[0943] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.35 M) 중 비스(피나콜레이토)디보론 (1079.8 mg, 4.25 mmol, 1.2 당량) (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린 (980 mg, 3.54 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 아세트산칼륨 (1043.3 mg, 10.63 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (257.14 mg, 0.35 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 직접 후속 단계에 사용하였다.



[0944]

[0945] 에틸 아세테이트 (5 mL, 2.12 M) 중 6-클로로-9H-퓨린 (1.64 g, 10.61 mmol, 1 당량)의 용액에 TsOH (0.02당량, 20 mg) 및 3,4-디히드로-2h-피란 (1338.9 mg, 15.92 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA= 10:1에서 0:1)에 의해 정제하여 6-클로로-9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (2.2 g, 9.22 mmol, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

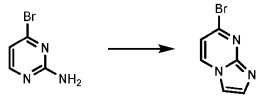
[0946] 1,4-디옥산 (10 mL), MeCN (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (1100 mg, 3.40 mmol) 및 6-클로로-9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (892.38 mg, 3.74 mmol)의 용액에 N_2 하에 탄산칼륨 (939.56 mg, 6.80 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (246.66 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (9 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 웰치 엑스티메이트 C18 250*70mm#10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 35%-65%, 20분])에 의해 정제하여 (3R)-3-(3-클로로-5-(9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴린 (500 mg, 1.25 mmol, 37% 수율)을 수득하였다.

[0947] DCM (6 mL, 0.17 M) 중 (3R)-3-(3-클로로-5-(9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴린 (400 mg, 1.0 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 아크릴산 (86.5 mg, 1.20 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (193.92 mg, 1.50 mmol, 1.5 당량) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (954.85 mg, 1.50 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조 물질을 농축시켜 1-((3R)-3-(3-클로로-5-(9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (420 mg, 0.93 mmol, 92% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0948] 25℃에서 트리플루오로아세트산 (3 mL, 0.15 M) 및 DCM (3 mL, 0.15 M) 중 1-((3R)-3-(3-클로로-5-(9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (420 mg, 0.93 mmol, 1 당량)의 용액을 N_2 하에 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 80*30mm*3um; 액체 상: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN] B%: 20%-40%, 8분])에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (253 mg, 0.68 mmol, 73% 수율)을 수득하였다. LC-MS m/z: 370.1 [M+1].

[0949] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0950] 실시예 40. 1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 63)의 합성

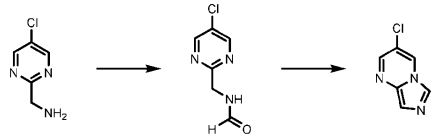
[0951] 

[0952] 물 (5 mL, 0.48 M) 중 4-브로모피리미딘-2-아민 (500 mg, 2.87 mmol, 1 당량)의 용액에 아세트산 (1 mL, 0.48 M) 및 브로모아세트알데히드 디에틸 아세탈 (1506.3 mg, 7.64 mmol, 2.66 당량)을 첨가하였다. 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 7-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘 (100 mg, 0.051 mmol, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0953] 7-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘을 절차 E에서 사용하여 1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,2-a]피리미딘-7-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 369.1 [M+1].

[0954] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0955] 실시예 41. 1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 68)의 합성



[0956]

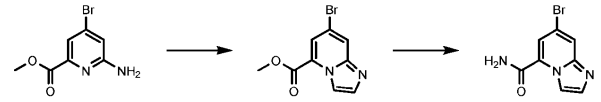
[0957] 트리에틸 오르토포르메이트 (10 mL) 중 (5-클로로피리미딘-2-일)메탄아민 (1 g, 6.96 mmol, 1 당량)의 용액에 실온에서 아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*25mm*5um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 10%-50%, 10분])에 의해 정제하여 N-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)포름아미드 (0.50 g, 2.91 mmol, 42% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0958] $POCl_3$ (3 mL) 중 N-((5-클로로피리미딘-2-일)메틸)포름아미드 (140 mg, 0.82 mmol, 1 당량)의 용액을 130℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 빙수 (15 mL)에 붓고, Na_2CO_3 (고체)를 사용하여 pH~9로 염기성화시키고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (10 mL x 2) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 3-클로로이미다조[1,5-a]피리미딘 (67 mg, 0.44 mmol, 53% 수율)을 수득하였다.

[0959] 3-클로로이미다조[1,5-a]피리미딘을 절차 E에서 사용하여 1-(3-(3-클로로-5-(이미다조[1,5-a]피리미딘-3-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 369.1 [M+1].

[0960] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0961] 실시예 42. 7-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드 (화합물 85)의 합성



[0962]

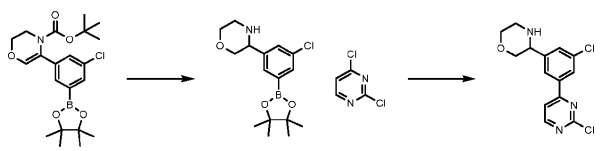
[0963] 메탄올 (10 mL, 0.22 M) 중 메틸 6-아미노-4-브로모피콜리네이트 (500 mg, 2.16 mmol, 1 당량)의 용액에 클로로아세트알데히드 (424.69 mg, 2.16 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (8 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 메틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.96 mmol, 91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0964] 메탄올 (5 mL, 0.39 M) 중 메틸 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.96 mmol, 1 당량)의 용액에 MeOH 중 7M NH_3 (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 조 잔류물을 MTBE에 녹이고, 여과하고, 감압 하에 건조시켜 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드 (470 mg, 1.96 mmol, 99% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0965] 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드를 절차 E에서 사용하여 7-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드를 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 411.1 [M+1].

[0966] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0967] 실시예 43. 4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르복스아미드 (화합물 89)의 합성



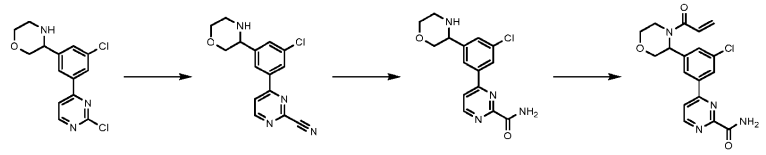
[0968]

[0969] tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-

카르복실레이트를 절차 E를 사용하여 수득하였다.

[0970] 에탄올 (4 mL, 0.059 M) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 PtO_2 (10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (90 mg, 0.21 mmol, 90% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0971] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (1 g, 3.09 mmol)의 용액에 25℃에서 2,4-디클로로피리미딘 (0.55 g, 3.70 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 9.27 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (0.1 당량, 0.22 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (35 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 25 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 0-20% MeOH/에틸 아세테이트 구배의 용리액)에 의해 정제하여 3-(3-클로로-5-(2-클로로피리미딘-4-일)페닐)모르폴린 (560 mg, 1.80 mmol, 58% 수율)을 수득하였다.

[0972] 

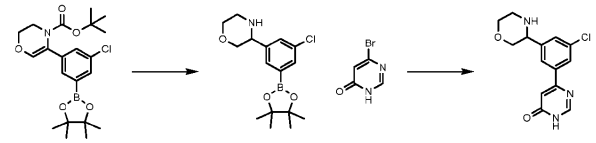
[0973] DMF (5 mL, 0.36 M) 중 3-[3-클로로-5-(2-클로로피리미딘-4-일)페닐]모르폴린 (560 mg,1.80 mmol)의 용액에 25℃에서 시안화아연 (380 mg, 3.23 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 당량, 207 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 0~20% MeOH/에틸 아세테이트 구배의 용리액)에 의해 정제하여 4-(3-클로로-5-모르폴린-3-일-페닐)피리미딘-2-카르보니트릴 (390mg)을 수득하였다.

[0974] 메탄올 (5 mL, 0.25 M) 중 4-(3-클로로-5-모르폴린-3-일-페닐)피리미딘-2-카르보니트릴 (390 mg, 1.29 mmol)의 용액에 0℃에서 수성 H_2O_2 (30%, 410 mg, 3 당량) 및 NaOH (155.6 mg, 3 당량, 1M, 3.89 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 Na_2SO_3 (40 mL)로 켄칭하고, DCM (30 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 회색 고체 270 mg을 수득하였다.

[0975] DCM (3 mL, 0.12 M) 중 4-(3-클로로-5-모르폴린-3-일-페닐)피리미딘-2-카르복스아미드 (120 mg, 0.37 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (76 mg, 0.75 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (40 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 제미니-NX 80*40mm*3um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 10%-40%, 8분])에 의해 정제하여 4-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-카르복스아미드 (30 mg, 0.08 mmol, 21% 수율)를 수득하였다.

[0976] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 373.1 [M+1]. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0977] 실시예 44. 6-(3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리미딘-4(3H)-온 (화합물 94)의 합성

[0978] 

[0979] tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트를 절차 E로부터 수득하였다.

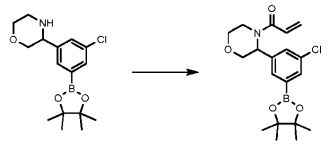
[0980] 에탄올 (4 mL, 0.059 M) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol, 1 당량)의 용액에 20℃에서 PtO_2 (10 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (90 mg, 0.21 mmol, 90% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0981] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.08 M) 및 물 (5 mL, 0.08 M) 중 조 4-브로모-1H-피리미딘-6-온 (216.28 mg, 1.236 mmol, 1 당량) 및 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (500 mg, 1.24 mmol, 1 당량)의 용액에 Na_2CO_3 (393 mg, 3당량) 및 Pd(dppf)Cl2 (18 mg, 0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, DCM:MeOH=1/0에서 5/1)에 의해 정제하여 6-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-4(3H)-온 (800 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0982] 절차 E에서 6-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-4(3H)-온을 사용하여, 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 346.1 [M+1].

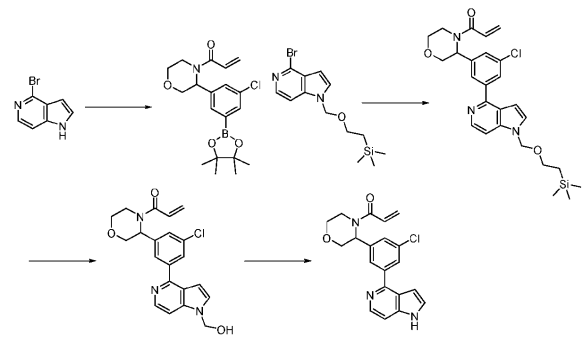
[0983] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[0984] 실시예 45. 1-(3-(3-클로로-5-(1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 111)의 합성

[0985] 

[0986] 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린을 화합물 94의 합성으로부터 수득하였다.

[0987] DCM (10 mL, 0.31 M) 중 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린 (1.0 g, 3.09 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 아크릴로일 클로라이드 (279.68 mg, 3.09 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민 (625.36 mg, 6.18 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 ml)로 켄칭하고, DCM (20 *2 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA:PE=0-20%)에 의해 정제하여 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (1.2 g, 2.54 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0988] 

[0989] THF (10 mL, 0.10 M) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200 mg,1.02 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (48 mg, 1.22 mmol)을 첨가한 다음, N_2 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (203 mg, 1.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL)로

켄칭하고, EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1에서 1:1)에 의해 정제하여 2-[(4-브로모피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (230 mg, 0.70 mmol, 69% 수율)을 수득하였다.

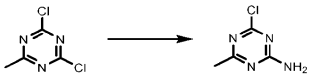
[0990] 1,4-디옥산 (1 mL, 0.44 M) 중 2-[(4-브로모피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)메톡시]에틸-트리메틸-실란 (207.98 mg, 0.63 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 실온에서 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (200 mg, 0.53 mmol, 1 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (38.42 mg, 0.053 mmol, 0.1 당량) 및 탄산칼륨 (146.38 mg, 1.059 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 정제용 TLC 및 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(3-(3-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (90 mg, 0.181 mmol, 34% 수율)을 수득하였다.

[0991] TFA (1.5 mL)를 DCM (5mL) 중 1-(3-(3-클로로-5-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (90 mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 35℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 1-(3-(3-클로로-5-(1-(히드록시메틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (95 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0992] MeCN (3 mL, 0.06 M) 및 물 (1 mL, 0.06 M) 중 조 1-(3-(3-클로로-5-(1-(히드록시메틸)-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-4-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (75 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3 (18 당량, 561 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 $NaSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하였다.

[0993] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 368.1 [M+1]. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

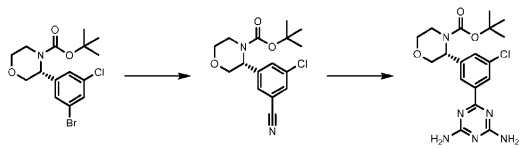
[0994] 실시예 46. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 178)의 합성

[0995] 

[0996] 톨루엔 (2 mL, 0.61 M) 중 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진 (200 mg, 1.22 mmol, 1 당량)의 용액에 MeOH 중 NH_3 (4 M, 1.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 (150 mg, 1.04 mmol, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0997] 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 절차 D에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 360.1 [M+1]. 입체화학: 미지의 절대 배위의 비라세미 혼합물, e.e. = 84%.

[0998] 실시예 47. (R)-1-(3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 191)의 합성

[0999] 

[1000] tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[1001] $Pd(PPh_3)_4$ (2.08 g, 1.81 mmol) 및 시안화아연 (847.84 mg, 7.22 mmol, 0.80 당량)을 20℃에서 DMF (50 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (3.4 g, 9.03 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (20 mL*3), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서

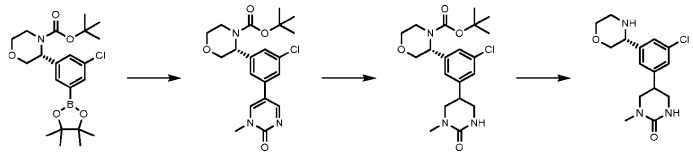
건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 MPLC (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 100 mL/분에서 0-15% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-시아노페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.30 g, 4.03 mmol, 45% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1002] 2-시아노구아니딘 (338.62 mg, 4.03 mmol, 1 당량) 및 수산화칼륨 (225.98 mg, 4.03 mmol, 1 당량)을 DME (20 mL, 0.20 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-시아노페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.3 g, 4.03 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 125℃로 가열하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH (20 mL)로부터 결정화하였다. tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.30 g, 3.20 mmol, 79% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1003] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,6-디아미노-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B에서 사용하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS m/z: 361.1 [M+1].

[1004] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1005] 실시예 48. 5-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온의 부분입체이성질체 (화합물 216 및 217) 둘 다의 합성

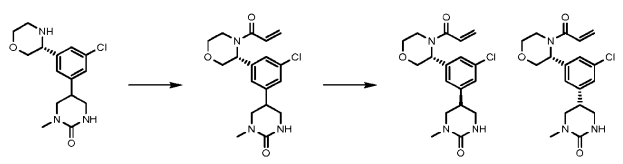
[1006] 

[1007] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[1008] 1,4-디옥산 (1 mL, 0.98 M) 및 물 (0.20 mL, 0.98 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.18 mmol)의 용액에 5-브로모-1-메틸-피리미딘-2-온 (267.63 mg, 1.41 mmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (85.62 mg, 0.12 mmol, 0.10 당량) 및 탄산칼륨 (407.71 mg, 2.95 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO2, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (300 mg, 0.74 mmol, 63% 수율)를 수득하였다.

[1009] THF (10 mL, 0.69 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.8 g, 6.89 mmol, 1 당량)의 용액에 이산화백금 (548.29 mg, 2.41 mmol, 0.35 당량) 및 1,3,5-트리클로로벤젠 (1.25 g, 6.89 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 H_2 (15 psi) 하에 20℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (PE / EA 20:1→1:1→0:1)하여 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 수득하였다.

[1010] 1,4-디옥산 (1 mL, 0.25 M) 중 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (130 mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 디옥산 중 HCl (4M, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 5-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.32 mmol, 83% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1011] 

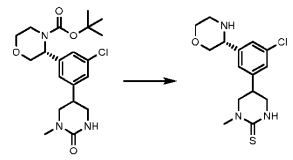
[1012] N,N-디이소프로필에틸아민 (83.43 mg, 0.65 mmol)을 0℃에서 DCM (5 mL, 0.065 M) 중 5-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 아크릴산

(25.58 mg, 0.35 mmol)을 0℃에서 적가한 후, DCM (2 mL, 0.024 M) 중 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (308 mg, 0.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (10 mL * 3)으로 추출하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2; PE:EtOAc = 1:5)에 의해 정제하여 5-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (50mg, 0.14 mmol, 43% 수율)을 수득하였다.

[1013] 부분입체이성질체를 SFC [칼럼: 페노메넥스-셀룰로스-2 (250mm*30mm,10um) CO_2 및 EtOH]에 의해 분리하고, 1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온의 입체화학을 임의로 할당하였다. LC-MS m/z: 364.2 [M+1]. LC-MS m/z: 364.2 [M+1].

[1014] 입체화학: 모르폴린 상의 공지된 절대 배위 및 피리미딘 상의 미지의 절대 배위의 단일 부분입체이성질체.

[1015] 실시예 49. 1-((R)-3-(3-클로로-5-((R)-1-메틸-2-티옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 부분입체이성질체 1 및 2(화합물 226 및 227)의 합성

[1016] 

[1017] tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 화합물 216 및 217의 합성으로부터 수득하였다.

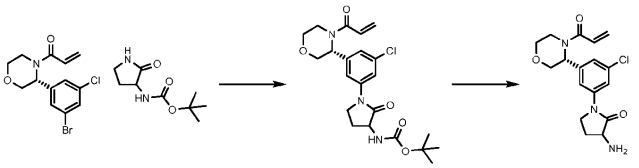
[1018] m-크실렌 (40 mL, 0.12 M) 중 tert-부틸 (3R)-3-(3-클로로-5-(1-메틸-2-옥소헥사히드로피리미딘-5-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2 g, 4.88 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 (디티옥소-λ5-포스파닐)술파닐-디티옥소-λ5-포스판 (2.17 g, 4.87 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 16시간 동안 130℃로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (TFA)에 의해 정제하여 5-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-티온 (530 mg, 1.63 mmol, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1019] 5-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)-1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-티온을 화합물 216 및 217로의 경로의 최종 단계에 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1020] 부분입체이성질체를 SFC에 의해 분리하고, 1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-티온의 입체화학을 임의로 할당하였다. LC-MS m/z: 380.0 [M+1]. LC-MS m/z: 380.2 [M+1].

[1021] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 입체이성질체. 모르폴린 입체중심은 공지되어 있고, 1-메틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-티온 입체화학을 임의로 할당하였다.

[1022] 실시예 50. 1-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-3-아미노피롤리딘-2-온 (화합물 230)의 합성

[1023] 

[1024] (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 C로부터 수득하였다.

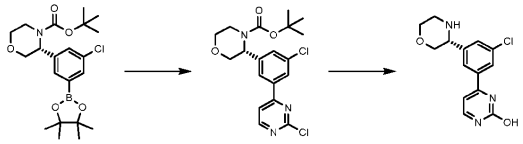
[1025] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.03 M) 중 (R)-1-(3-(3-브로모-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.15 mmol, 1 당량) 및 tert-부틸 N-(2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 (60.56 mg, 0.30 mmol, 2 당량)의 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (13.84 mg, 0.015 mmol, 0.10 당량), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (8.75 mg, 0.015 mmol, 0.10 당량) 및 탄산세슘 (88.69 mg, 0.27 mmol, 1.8 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (20 mLx 3)로 추출하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EA:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(3-((R)-

4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 (90 mg)를 황색 오일로서 수득하였다. 부분입체이성질체를 SFC로 분리하였다.

[1026] DCM (1.5 mL, 0.04 M) 중 tert-부틸 (1-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 (35 mg, 0.077 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리플루오로아세트산 (0.50 mL, 0.038 M)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 80*30mm*3um; 액체 상: [A-TFA/H_2O=0.075% v/v; B-ACN]B%: 1%-30%, 8분])에 의해 정제하여 1-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-3-아미노피롤리딘-2-온을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 349.8. [M+1].]

[1027] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체. 모르폴린 입체중심은 공지되어 있고, 3-아미노피롤리딘-2-온 입체화학은 공지되어 있지 않다.

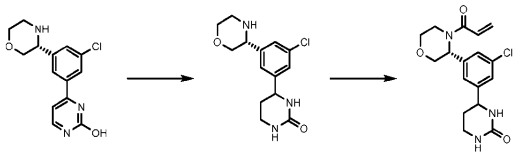
[1028] 실시예 51. 4-(3-((R)-4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (화합물 242)의 합성

[1029] 

[1030] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[1031] 1,4-디옥산 (20 mL, 0.098 M) 및 물 (4 mL, 0.098 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1 g, 2.35 mmol, 1 당량) 및 2,4-디클로로피리미딘 (703.17 mg, 4.71 mmol, 2 당량)의 용액에 탄산칼륨 (652.33 mg, 4.71 mmol, 2 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (85.62 mg, 0.12 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-클로로피리미딘-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (192 mg, 0.47 mmol, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1032] 38% 수성 HCl (20 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(2-클로로피리미딘-4-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (850 mg, 2.07 mmol, 1 당량)를 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, pH를 수성 1M 수산화나트륨을 사용하여 8로 조정하였다. 대부분의 물을 감압 하에 제거하고, 나머지 용액을 DCM:iPrOH = 3:1 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-2-올 (830 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1033] 

[1034] THF (5 mL) 및 EtOH (10 mL) 중 조 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-2-올 (630 mg, 2.15 mmol, 1 당량)의 용액에 Ar_2 하에 Pt_2O (0.2 당량, 98 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H2로 수회 퍼징하였다. 혼합물을 15 Psi의 수소 압력 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH (10 mLx3)로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켜 4-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (550 mg, 1.49 mmol, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1035] DCM (2 mL, 0.05 M) 중 4-(3-클로로-5-((R)-모르폴린-3-일)페닐)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.16 mmol), 아크릴산 (12.18 mg, 0.16 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (43.69 mg, 0.33 mmol)의 용액에 N_2 하

에 0℃에서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (161.37 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)에 붓고, DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (중성 조건)에 의해 정제하여 목적 화합물 (60 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 부분입체이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 350.2 [M+1].

[1036] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체. 모르폴린 입체중심은 공지되어 있고, 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 입체화학은 공지되어 있지 않다.

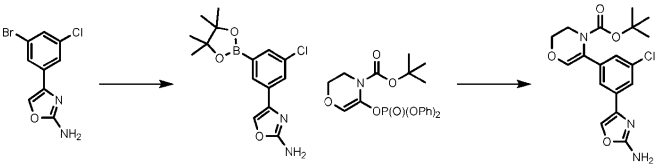
[1037] 실시예 52. 1-(3-(3-(2-아미노옥사졸-4-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 282)의 합성

[1038] 

[1039] -60℃에서 i-Pr_2O (150 mL) 중 1,3-디브로모-5-클로로벤젠 (10 g, 36.98 mmol)의 용액에 N_2 하에 n-부틸리튬 용액 (10.56 g, 38.83 mmol)을 첨가한 다음, 30분 동안 교반하였다. i-Pr_2O (20 mL) 중 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (5.59 g, 40.68 mmol)를 적가하고, 반응물을 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 수성 NH_4Cl (300 mL)로 희석하고, EtOAc (300 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1:0에서 99:1)에 의해 정제하여 1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-클로로에탄-1-온 (3.70 g, 13.8 mmol, 37% 수율)을 수득하였다.

[1040] 아세톤 (10 mL, 0.48 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-클로로에탄-1-온 (1.3 g, 4.85 mmol)의 용액에 N_2 하에 20℃에서 브로민화나트륨 (1.99 g, 19.40 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 H_2O (20 mL)로 희석하고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하고, 염수 (20 mL * 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로페닐)에탄-1-온 (2.0 g)을 황색 고체로서 수득하였다.

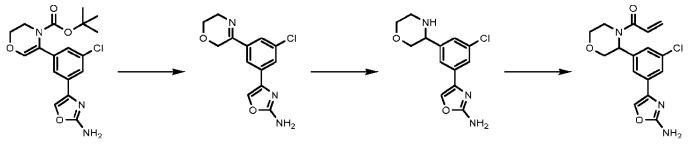
[1041] MeCN (5 mL, 0.32 M) 중 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로페닐)에탄-1-온 (500 mg, 1.60 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 우레아 (961.3 mg, 16.01 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (8 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1에서 1/1)에 의해 정제하여 4-(3-브로모-5-클로로페닐)옥사졸-2-아민 (241 mg, 0.88 mmol, 55% 수율)을 수득하였다.

[1042] 

[1043] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.42 M) 중 4-(3-브로모-5-클로로페닐)옥사졸-2-아민 (570 mg, 2.08 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 비스(피나콜레이토)디보론 (582.14 mg, 2.29 mmol, 1.1 당량), 아세트산칼륨 (409.05 mg, 4.16 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (150.81 mg, 0.21 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (6 mL)에 붓고, EtOAc (6 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸-2-아민 (780 mg)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1044] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.41 M) 및 물 (1 mL, 0.41 M) 중 4-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)옥사졸-2-아민 (785 mg, 2.44 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 tert-부틸 5-디페녹시포스포릴옥시-

2,3-디히드로-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (1061.2 mg, 2.44 mmol, 1 당량), 탄산칼륨 (676.87 mg, 4.89 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (88.59 mg, 0.12 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (6 mL)에 붓고, EtOAc (6 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1에서 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-(2-아미노옥사졸-4-일)-5-클로로페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (300 mg, 0.79 mmol, 32% 수율)를 수득하였다.

[1045] 

[1046] DCM (3 mL, 0.20 M) 중 tert-부틸 5-(3-(2-아미노옥사졸-4-일)-5-클로로페닐)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (305 mg, 0.81 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 트리플루오로아세트산 (1 mL, 0.20 M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0℃에서 2N NaOH 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 4-(3-클로로-5-(5,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-3-일)페닐)옥사졸-2-아민 (224 mg, 0.81 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1047] DCM (2 mL, 0.26 M) 중 4-(3-클로로-5-(5,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-3-일)페닐)옥사졸-2-아민 (147 mg, 0.53 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 소듐 시아노보로히드라이드 (33.26 mg, 0.59 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5mL)에 붓고, DCM (5 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (TFA 조건)에 의해 정제하여 4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)옥사졸-2-아민 (50 mg, 0.18 mmol, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

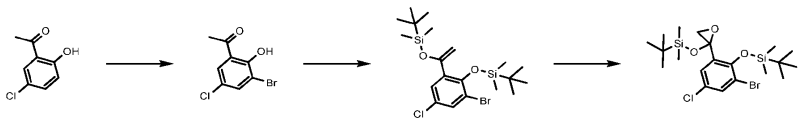
[1048] 4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)옥사졸-2-아민을 절차 E의 단계 8에 사용하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1049] 거울상이성질체를 SFC에 의해 분리하고, 절대 입체화학을 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 344.2 [M+1].

[1050] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1051] 실시예 53. 절차 F 및 1-(5-클로로-7-페닐-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 7)의 합성

[1052] 절차 F

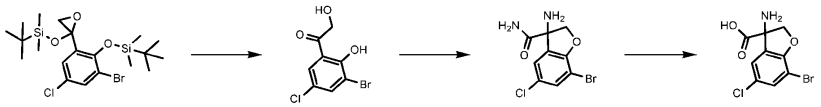
[1053] 

[1054] DMF (500 mL, 0.58 M) 중 1-(5-클로로-2-히드록시-페닐)에타논 (50 g, 293.1 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 N-브로모숙신이미드 (54.77 g, 307.76 mmol, 1.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (600 mL)에 붓고, 여과하고, 수성 Na_2SO_3 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시-페닐)에타논 (65.0 g, 261 mmol, 89% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1055] DCM (50 mL, 0.40 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시-페닐)에타논 (5000 mg, 20.04 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (6083 mg, 60.12 mmol, 3 당량) 및 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (10595 mg, 40.08 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)에 붓고, DCM (50 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세척하고,

Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 ((1-(3-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로페닐)비닐)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (7.25 g, 14.7 mmol, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

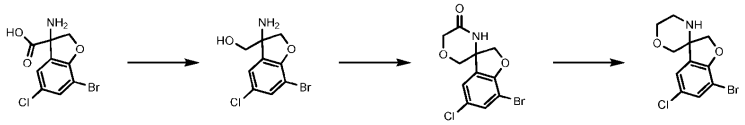
[1056] DCM (80 mL, 0.19 M) 중 ((1-(3-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로페닐)비닐)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (7.25 g, 15.17 mmol)의 용액에 0℃에서 중탄산나트륨 (3185 mg, 37.91 mmol, 2.5 당량) 및 3-클로로퍼벤조산 (4926 mg, 24.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 Na_2SO_3 (100 mL)로 켄칭하고, DCM (60 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 ((2-(3-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로페닐)옥시란-2-일)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (5.00 g, 10.1 mmol, 67% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1057] 

[1058] THF (200 mL, 0.18 M) 및 물 (20 mL, 0.18 M) 중 ((2-(3-브로모-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-클로로페닐)옥시란-2-일)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (20 g, 40.48 mmol)의 용액에 25℃에서 p-톨루엔술폰산 1수화물 (1.54 g, 8.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (650 mL)에 붓고, EtOAc (750mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시페닐)-2-히드록시에탄-1-온 (10.00 g, 37.7 mmol, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1059] 에탄올 (50 mL, 0.25 M) 및 물 (50 mL, 0.25 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시페닐)-2-히드록시에탄-1-온 (6.72 g, 25 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 탄산이암모늄 (12647 mg, 131 mmol, 5.2 당량) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (98%) (3264 mg, 32 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-카르복스아미드 (5.14 g, 17.6 mmol, 70% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1060] 에탄올 (30 mL, 0.58 M) 중 3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-카르복스아미드 (5.14 g, 17.63 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 수산화칼륨 (2967 mg, 52 mmol, 3 당량) (물 30 mL 중에 용해됨)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼탁한 혼합물은 투명하게 변하였다. 반응 혼합물 pH를 EtOAc 중 HCl을 사용하여 4로 조정하였다. 필터 케이크를 여과에 의해 수집하고, 감압 하에 건조시켜 3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-카르복실산 (4.26 g, 14.6 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

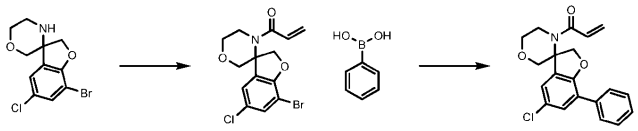
[1061] 

[1062] THF (40 mL, 0.36 M) 중 3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-카르복실산 (4.26 g, 14.56 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 보란 THF (72.8 mL, 72.8 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 2시간 동안 교반한 다음, MeOH (100 mL)로 켄칭하였다. 용액을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 (3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)메탄올 (4.60 g, 13.2 mmol, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1063] THF (10 mL, 0.3 M) 중 (3-아미노-7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일)메탄올 (1000 mg, 3.59 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH (287 mg, 7.18 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 클로로아세테이트 (659 mg, 5.38 mmol, 1.5 당량)를 0℃에서 천천히 첨가하였다.

혼합물을 N_2 하에 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (30 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 10-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-5'-온 (413 mg, 1.30 mmol, 36% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1064] THF (10 mL, 0.13 M) 중 7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-5'-온 (413 mg, 1.29 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 보란 THF (6.5 mL, 6.48 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 MeOH (30 mL)에 의해 켄칭한 다음, N_2 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린] (470 mg, 1.23 mmol, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

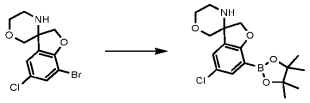
[1065] 

[1066] DCM (5 mL, 0.31 M) 중 7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린] (470 mg, 1.54 mmol, 1 당량)의 용액에 0° C에서 트리에틸아민 (0.43 mL, 3.08 mmol, 2 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (139.67 mg, 1.54 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 36 mL/분에서 20-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 1-(7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (346 mg, 0.97 mmol, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1067] MeCN (3 mL), 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 페닐보론산 (3.43 mg, 0.028 mmol) 및 1-(7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (15 mg, 0.042 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (23 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수 (20 mL)로 켄칭한 다음, EtOAc (20 mL * 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 라세미 1-(5-클로로-7-페닐-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (8.7 mg, 83% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 356.1 [M+1].

[1068] 입체화학: 라세미.

[1069] 실시예 54. 1-(7-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 151)의 합성

[1070] 

[1071] 7-브로모-5-클로로-스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]을 절차 F로부터 수득하였다.

[1072] CPME (3 mL) 중 7-브로모-5-클로로-스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린] (300 mg, 0.98 mmol, 1 당량)의 용액에 글로브 박스 내에서 25℃에서 아세트산칼륨 (290 mg, 2.95 mmol, 3 당량), 비스(피나콜레이토)디보론 (250.13 mg, 0.985 mmol, 1 당량) 및 CPy3 Pd G2 (0.1 당량, 58.16 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.

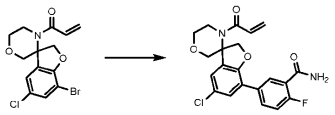
[1073] 

[1074] CPME (3 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 5-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린] (300 mg, 0.85 mmol, 1 당량)의 용액에 25° C에서 탄산칼륨 (353 mg, 2.55 mmol), 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (111 mg, 0.85 mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 62.41 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 36 mL/분에서 0-20% MeOH/EtOAc의 용리액)에 의해 정제하여 4-(5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (110 mg, 0.344 mmol, 40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1075] 표제 화합물을 절차 F에서 4-(5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 수득하였다. LC-MS m/z: 374.1 [M+1].

[1076] 거울상이성질체를 키랄 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-3, 50x4.6mm ID, 3um)에 의해 이동상 CO_2 및 MeOH 중 0.1% IPAm을 사용하여 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1077] 실시예 55. 5-(4'-아크릴로일-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-2-플루오로벤즈아미드 (화합물 143)의 합성

[1078] 

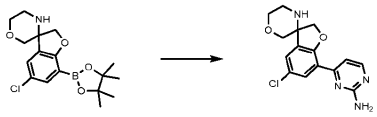
[1079] 1-(7-브로모-5-클로로-스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온을 절차 F로부터 수득하였다.

[1080] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 1-(7-브로모-5-클로로-스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (100mg,0.27mmol)의 용액에 25℃에서 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (96 mg, 0.36 mmol, 1.3 당량), 탄산칼륨 (115 mg, 0.83 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 조 생성물 100 mg을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가로 정제용 HPLC에 의해 정제하여 5-(4'-아크릴로일-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)-2-플루오로벤즈아미드를 수득하였다.

[1081] 거울상이성질체를 키랄 SFC (칼럼: 키랄팩 AD-3, 50x4.6mm ID, 3um)에 의해 이동상 CO2 및 MeOH 중 0.1% IPAm을 사용하여 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 417.1 [M+1].

[1082] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1083] 실시예 56. 1-(7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-4'-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 158)의 합성

[1084] 

[1085] 5-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]을 화합물 151의 합성으로부터 수득하였다.

[1086] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.19 M) 및 물 (1 mL, 0.19 M) 중 5-클로로-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린] (400 mg, 1.13 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 탄산칼륨 (471 mg, 3.41 mmol, 3 당량), 4-클로로피리미딘-2-아민 (147 mg, 1.13 mmol, 1 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 83.19 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고,

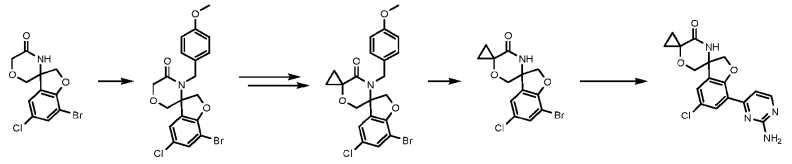
EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 4 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 0-20% MeOH/EtOAc의 용리액)에 의해 정제하여 4-(5-클로로스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)피리미딘-2-아민 (115 mg, 0.361 mmol, 32% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1087] 표제 화합물을 절차 F에서 4-(5-클로로스피로[2H-벤조푸란-3,3'-모르폴린]-7-일)피리미딘-2-아민을 사용하여 수득하였다.

[1088] 거울상이성질체를 키랄 SFC (칼럼: 키랄팩 AD-3, 50x4.6mm ID, 3um)에 의해 이동상 CO_2 및 EtOH 중 0.1% IPAm으로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 373.0 [M+1].

[1089] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1090] 실시예 57. 7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-디스피로[벤조푸란-3,5'-모르폴린-2',1"-시클로프로판]-3'-온 (화합물 192)의 합성

[1091] 

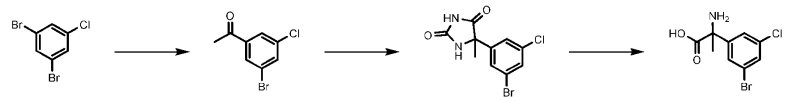
[1092] 시클로프로판의 설치를 절차 F로부터의 7-브로모-5-클로로-2H-스피로[벤조푸란-3,3'-모르폴린]-5'-온 상에서 달성하였다. 생성물을 사용하여 7-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로-2H-디스피로[푸란-3,5'-모르폴린-2',1"-시클로프로판]-3'-온을 수득하였다.

[1093] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 399.1 [M+1].

[1094] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1095] 실시예 58. 절차 G 및 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 112)의 합성

[1096] 절차 G

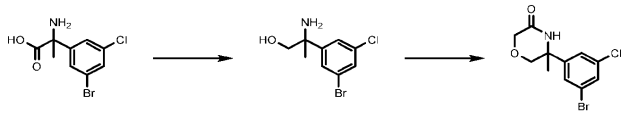
[1097] 

[1098] 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (30 g, 110.97 mmol)을 질소 하에 건조된 플라스크에서 무수 i-Pr_2O (300 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 헥산 중 n-BuLi의 2.5 M 용액 (44.40 mL, 110.97 mmol)을 상기 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (13.73 g, 133.16 mmol, 1.2 당량)를 -78℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 120 mL에 붓고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1)에 의해 정제하여 1-(3-브로모-5-클로로페닐)에탄-1-온 (21 g, 89.9 mmol, 81% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1099] 에탄올 (250 mL, 0.18 M) 및 물 (250 mL, 0.18 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로-페닐)에타논 (21 g, 89.94 mmol, 1 당량), $(NH_4)_2CO_3$ (45 g, 5.2 당량) 및 TMSCN (12 g, 1.31 당량)의 용액을 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (24.5 g, 80.7 mmol, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1100] 물 (250 mL, 0.32 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (24.5 g, 80.71 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 NaOH (12.9 g, 322.8 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 135℃에서

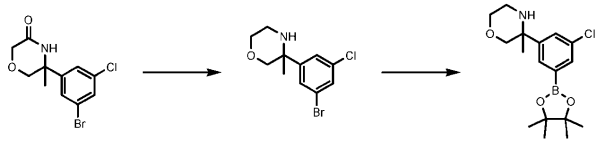
10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2N 수성 HCl을 pH~6까지 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로페닐)프로판산 (20 g, 71.8 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1101]

[1102] THF (150 mL, 0.36 M) 중 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)프로판산 (15 g, 53.85 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 보란 테트라히드로푸란 착물 용액 (235.88 g, 269.27 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (200 mL) 및 수성 HCl (5 mL)로 켄칭하고, 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0℃에서 2N NaOH 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로페닐)프로판-1-올 (13.8 g, 52.1 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

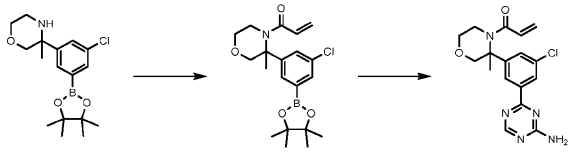
[1103] 톨루엔 (30 mL, 0.25 M) 중 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)프로판-1-올 (2 g, 7.56 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 NaH (10.65 g, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 에틸 클로로아세테이트 (1.11 g, 9.07 mmol, 1.2 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 100 mL 포화 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:0-1:1)에 의해 정제하여 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴린-3-온 (1.4 g, 4.59 mmol, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1104]

[1105] THF (5 mL, 0.32 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴린-3-온 (0.50 g, 1.64 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 보란 테트라히드로푸란 착물 용액 (8.628 g, 9.85 mmol, 6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (15 mL) 및 HCl (1 mL)로 켄칭한 다음, 1시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0℃에서 2N NaOH 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 칼럼 (EA:PE=0~60%)에 의해 정제하여 3-(3-브로모-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴린 (240 mg, 0.83 mmol, 50% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1106] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.41 M) 중 3-(3-브로모-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴린 (240 mg, 0.82 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (251.69 mg, 0.99 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 아세트산칼륨 (243.17 mg, 2.47 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (59.9 mg, 0.082 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.



[1107]

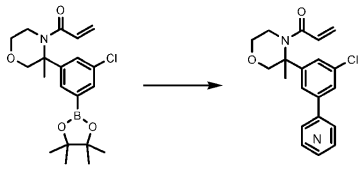
[1108] DCM (6 mL, 0.25 M) 중 조 3-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-메틸-모르폴린 (500 mg, 1.48 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민 (449 mg, 4.44 mmol, 3 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 아크릴로일 클로라이드 (160 mg, 1.77 mmol, 1.2 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 물 (1 mL)로 켄칭하고, DCM (2 mL*3)으로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[1109] 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:0-1:1)에 의해 정제하여 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (110 mg 0.281 mmol, 19% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1110] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.14 M) 및 물 (0.5 mL, 0.14 M) 중 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (300 mg, 0.76 mmol, 1 당량) 및 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (109.98 mg, 0.84 mmol, 1.1 당량)의 용액에 N_2 하에 $Pd(dppf)Cl_2$ (55.42 mg, 0.076 mmol) 및 탄산칼륨 (211.71 mg, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:0~0:1)에 의해 정제하여 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (150 mg, 0.42 mmol, 54% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1111] 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온의 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 360.1 [M+1].

[1112] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1113] 

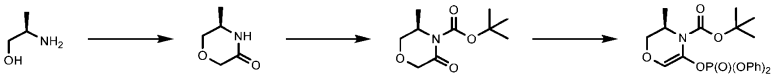
[1114] 적절한 커플링 파트너 절차 G를 사용하여, 표제 화합물을 수득할 수 있다.

[1115]

Cmp	명칭	단계 9 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
112	1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	360.1
113	1-(3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-3-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	359.2
114	3'-(4-아크릴로일-3-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	5-브로모-2-플루오로벤즈아미드	403.1

[1116] 실시예 59. 절차 H 및 1-((3R,5R)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 144)의 합성

[1117] 절차 H

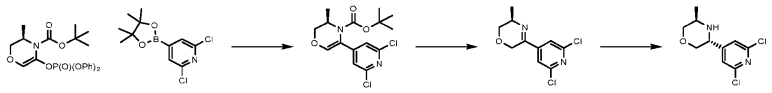
[1118] 

[1119] 톨루엔 (500 mL, 0.66 M) 중 D-알라니놀 (25 g, 332 mmol)의 용액에 NaH (19.17 g, 2 당량)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 에틸 클로로아세테이트 (48.94 g, 399.41 mmol, 1.2 당량)를 적가한 다음, 25℃로 가온되도록 하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 용액을 포화 수성 NH_4Cl (1000 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (1000 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-5-메틸모르폴린-3-온을 수득하였다.

[1120] DCM (300 mL, 0.72 M) 중 (R)-5-메틸모르폴린-3-온 (25 g, 217.15 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (56.87 g, 260.58 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민 (43.94 g, 434.29 mmol, 2 당량) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (5.30 g, 43.49 mmol, 0.2 당량)을 첨가한 다음, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 ml)로 켄칭하고, DCM (300 *3 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 & 에틸 아세테이트)에 의해 정제

하여 tert-부틸 (R)-3-메틸-5-옥소모르폴린-4-카르복실레이트를 수득하였다.

[1121] THF (50 mL, 0.46 M) 중 tert-부틸 (R)-3-메틸-5-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (5 g, 23.23 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4275 mg, 25.55 mmol)를 -30℃에서 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 디페닐 포스포로클로리데이트 (6863 mg, 25.55 mmol)를 -30℃에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1에서 2:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-5-((디페녹시포스포릴)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (9300 mg, 20.8 mmol, 89% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

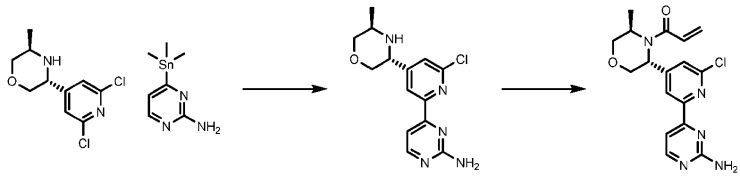


[1122]

[1123] MeCN (20 mL, 0.28 M), 1,4-디옥산 (20 mL, 0.28 M) 및 물 (10 mL, 0.28 M) 중 tert-부틸 (R)-5-((디페녹시포스포릴)옥시)-3-메틸-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (6.3 g, 14.08 mmol), 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.24 g, 15.49 mmol, 1.1 당량), K_2CO_3 (5.86 g, 111.75 mmol, 2.0 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.55 g, 0.1당량)의 용액을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (200 ml x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1에서 PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3-메틸-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (3.6 g, 10.42 mmol, 74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1124] EtOAC 중 4M HCl (60 mL) 중 tert-부틸 (R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3-메틸-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (26 g, 75.31 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3-메틸-3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진 HCl (21 g, 70.6 mmol, 94% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1125] Zn (2.32 g, 2 당량, 24.4 mmol)을 아세트산 (40 mL) 중 (R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3-메틸-3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진 HCl (4000 mg, 14.21 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl (50 mL)로 켄칭하고, DCM (50ml*3)으로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴린 (3000 mg, 12.1 mmol, 86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

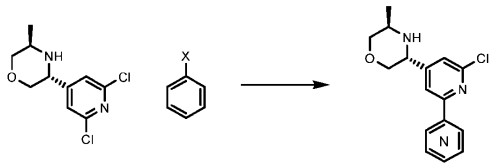


[1126]

[1127] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.16 M) 중 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴린 (200 mg, 0.81 mmol), 4-트리메틸스탄닐피리미딘-2-아민 (187.86 mg, 0.73 mmol, 0.9 당량), LiCl (3.43 mg, 0.081 mmol, 0.10 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (93.52 mg, 0.081 mmol, 0.1 당량)의 용액을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 ml x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 정제용 TLC (PE/EtOAc=0/1)에 의해 정제하여 4-(6-클로로-4-((3R,5R)-5-메틸모르폴린-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 (80 mg, 0.26 mmol, 32% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1128] DCM (2 mL, 0.13 M) 중 4-(6-클로로-4-((3R,5R)-5-메틸모르폴린-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 (80 mg, 0.26 mmol, 1 당량), 아크릴로일 클로라이드 (23.68 mg, 0.26 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H2O (5 mL)로 켄칭하고, DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 정제용 TLC (EtOAc/MeOH=10/1)에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (7.2 mg, 0.02 mmol, 8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 360.1 [M+1].

[1129] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



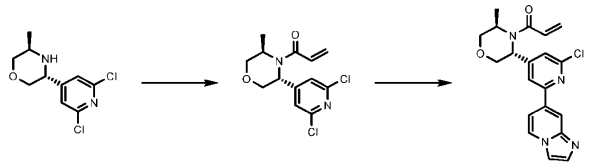
[1130]

[1131] 적절한 커플링 파트너 절차 H를 사용하여, 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
144	1-((3R,5R)-3-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-아민	360.1
142	1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-4-(트리메틸스타닐)피리미딘	359.1
145	4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'-카르복스아미드	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜린아미드	387.0

[1132]

[1133] 실시예 60. 절차 I 및 1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 138)의 합성



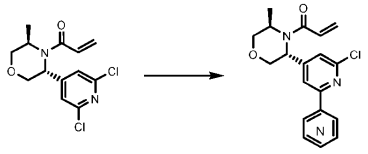
[1134]

[1135] (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴린을 절차 H로부터 수득하였다.

[1136] DCM (5 mL, 0.38 M) 중 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴린 (470 mg, 1.90 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (189.36 mg, 2.09 mmol)의 용액에 25℃에서 DIEA (0.8 mL)를 첨가한 다음, 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, DCM (15 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (440 mg, 1.46 mmol, 77% 수율)을 수득하였다.

[1137] 1,4-디옥산 (3 mL, 0.09 M) 및 물 (0.60 mL, 0.09 M) 중 1-((3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.33 mmol, 1 당량) 및 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일보론산 피나콜 에스테르 (64.84 mg, 0.26 mmol, 0.8 당량)의 용액에 AcOK (65.17 mg, 0.66 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (24.29 mg, 0.033 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*25mm*5um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 30%-60%, 10분])에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (10 mg, 0.027 mmol, 8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 383.0 [M+1].

[1138] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



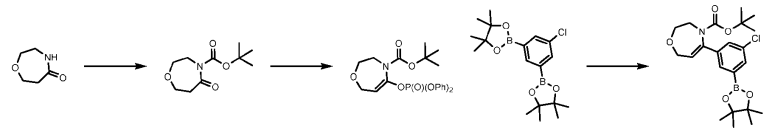
[1139]

[1140] 절차 I에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여, 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	단계 9 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
138	1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	이미다조[1,2-a]피리딘-7-일보론산 피나콜 에스테르	383.0
139	5-(4-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	(3-카르바모일-4-플루오로페닐)보론산	404.0

[1141]

[1142] 실시예 61. 1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 152)의 합성



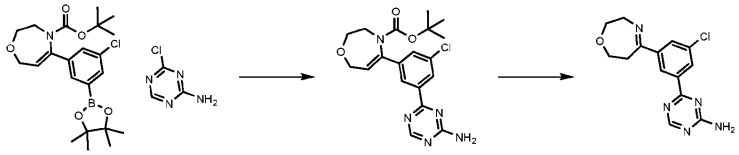
[1143]

[1144] DCM (60 mL, 0.43 M) 중 1,4-옥사제판-5-온 (3000 mg, 26.05 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7393.2 mg, 33.87 mmol)의 용액에 0℃에서 DMAP (3.42 g, 1 당량) 및 트리에틸아민 (3.94 g, 2당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (150 mL)로 희석하고, EtOAc (150 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-옥소-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (3000 mg, 13.9 mmol 53% 수율)를 수득하였다.

[1145] THF (30 mL, 0.38 M) 중 tert-부틸 5-옥소-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (2500 mg, 11.61 mmol)의 용액에 LiHMDS (13.7 mL, 1.1 당량)를 -30℃에서 적가하였다. 반응물을 -30℃에서 30분 동안 교반한 후, 디페닐 포스포로클로리데이트 (3432 mg, 12.77 mmol, 1.1 당량)를 적가하였다. 반응물을 25℃로 가온한 다음, N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1에서 2:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-디페녹시포스포릴옥시-3,7-디히드로-2H-1,4-옥사제핀-4-카르복실레이트 (2100 mg, 4.69 mmol, 40% 수율)를 수득하였다.

[1146] 2,2'-(5-클로로-1,3-페닐렌)비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란)를 절차 A로부터 수득하였다.

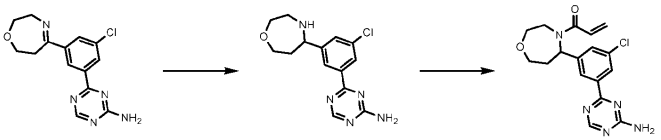
[1147] 1,4-디옥산 (40 mL, 0.2 M) 및 물 (8 mL, 0.2 M) 중 tert-부틸 5-디페녹시포스포릴옥시-3,7-디히드로-2H-1,4-옥사제핀-4-카르복실레이트 (4.3 g, 9.61 mmol) 및 2,2'-(5-클로로-1,3-페닐렌)비스(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란) (4203 mg, 11.53 mmol)의 용액에 25℃에서 K_2CO_3 (3 당량, 3.978 g) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 600 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트 (1500 mg, 3.44 mmol, 36%)를 수득하였다.



[1148]

[1149] 1,4-디옥산 (2.5 mL, 0.15 M) 및 물 (0.5mL, 0.15 M) 중 tert-부틸 5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.45 mmol, 1 당량) 및 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (71 mg, 0.55 mmol, 1.2 당량)의 용액에 25℃에서 K_2CO_3 (3 당량, 182 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 32 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL*3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (PE:EtOAc = 1: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트 (50 mg, 0.123 mmol, 27% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1150] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 4M HCl 중 tert-부틸 5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사제핀-4(7H)-카르복실레이트 (80 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-(3-클로로-5-(2,3,6,7-테트라히드로-1,4-옥사제핀-5-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (60 mg)을 수득하였다.



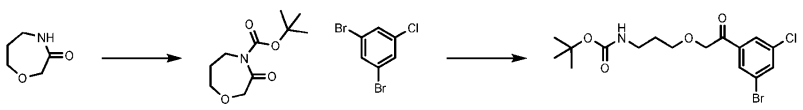
[1151]

[1152] 메탄올 (1 mL, 0.19 M) 중 4-(3-클로로-5-(2,3,6,7-테트라히드로-1,4-옥사제핀-5-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (60 mg, 0.19 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (24.6 mg, 2 당량, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (3 mL)로 희석하고, EtOAc (5 mL*3)로 추출하였다. 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (DCM:MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 4-(3-클로로-5-(1,4-옥사제판-5-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (20 mg, 0.065 mmol, 33% 수율)을 수득하였다.

[1153] DCM (1 mL, 0.065 M) 및 Et3N (0.1 mL) 중 4-(3-클로로-5-(1,4-옥사제판-5-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (20 mg, 0.065 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 아크릴로일 클로라이드 (5.92 mg, 0.06 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (13 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (EtOAc:PE = 1:0)에 의해 정제하여 1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (13 mg, 0.036 mmol, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 360.1 [M+1].

[1154] 입체화학: 라세미.

[1155] 실시예 62. 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 162)의 합성

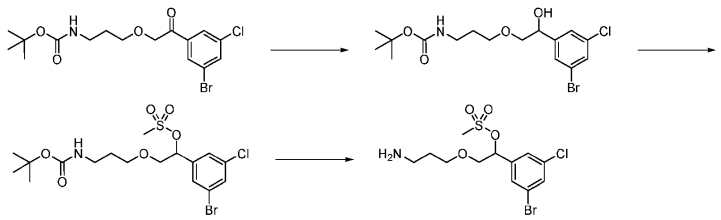


[1156]

[1157] DCM (100 mL, 0.78 M) 중 1,4-옥사제판-3-온 (9 g, 78.17 mmol, 1 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (22.17 g, 101.62 mmol, 1.3 당량), DMAP (2.33 g, 0.2 당량) 및 트리에틸아민 (15.82 g, 156.35 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 생성물 tert-부틸 3-옥소-1,4-옥사제판-4-카르복실레

이트 (2500 mg, 11.6 mmol, 15% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1158] -78℃에서 i-Pr_2O (10 mL) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (1.256 g, 4.64 mmol, 1 당량)의 용액에 n-BuLi (1.86ml, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. i-Pr_2O (10 mL) 중 tert-부틸 3-옥소-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (1000 mg, 4.64 mmol, 1 당량)의 용액을 -78℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL*3)로 추출하였다. 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-옥소-프로폭시]에틸]카르바메이트 (600 mg, 1.48 mmol, 32% 수율)를 수득하였다.

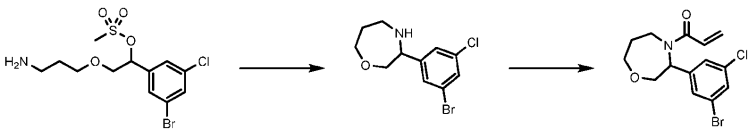


[1159]

[1160] 메탄올 (6 mL, 0.25 M) 중 tert-부틸 N-[2-[3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-옥소-프로폭시]에틸]카르바메이트 (600 mg, 1.47 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 $NaBH_4$ (279 mg, 7.35 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, DCM (15 mL*3)으로 추출하였다. 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-[2-[3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-3-히드록시-프로폭시]에틸]카르바메이트 (540 mg, 1.32 mmol, 90% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1161] DCM (6 mL, 0.22 M) 중 tert-부틸 N-[3-[2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-히드록시-에톡시]프로필]카르바메이트 (540 mg, 1.32 mmol)의 용액에 Ms_2O (343 mg, 1.97 mmol, 1.5 당량), DMAP (80 mg, 0.5 당량) 및 트리에틸아민 (399 mg, 3.95 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 [1-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로폭시]에틸] 메탄술포네이트 (400 mg, 0.82 mmol, 62% 수율)를 수득하였다.

[1162] EtOAc 중 4M HCl (5 mL)을 [1-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로폭시]에틸] 메탄술포네이트 (400 mg, 0.82 mmol, 1 당량)에 첨가한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 [2-(3-아미노프로폭시)-1-(3-브로모-5-클로로-페닐)에틸] 메탄술포네이트 (400 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

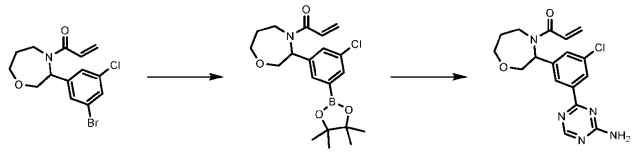


[1163]

[1164] Cs_2CO_3 (450 mg, 3 당량)을 실온에서 MeCN (5 mL, 0.21 M) 중 [2-(3-아미노프로폭시)-1-(3-브로모-5-클로로-페닐)에틸] 메탄술포네이트 (400 mg, 1.03 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하고, 염수 (10 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,4-옥사제판 (40 mg, 0.14 mmol, 13% 수율)을 백색 오일로서 수득하였다.

[1165] DCM (3 mL, 0.045 M) 중 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,4-옥사제판 (40 mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃

에서 아크릴로일 클로라이드 (12 mg, 0.13 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (13 mL)로 희석하고, DCM (15 mL*3)으로 추출하였다. 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (EtOAc:PE = 1:5)에 의해 정제하여 1-[3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온 (40 mg, 0.12 mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1166]

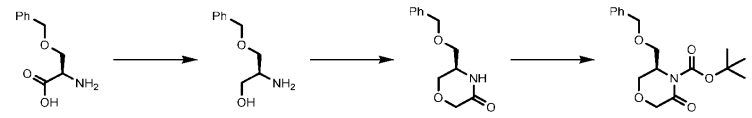
[1167] 1,4-디옥산 (3 mL, 0.04 M) 중 1-[3-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온 (40 mg, 0.12 mmol, 1 당량) 및 Pin_2B_2 (44 mg, 2 당량)의 용액에 KOAc (24.5 mg) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (10.4 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 에틸 아세테이트 (15 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 1-[3-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온 (45 mg, 0.12 mmol, 99% 수율)을 암색 오일로서 수득하였다.

[1168] 1,4-디옥산 (3 mL, 0.03 M) 및 물 (0.60 mL, 0.032 M) 중 1-[3-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온 (45 mg, 0.11 mmol) 및 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (17 mg, 0.13 mmol, 1.2 당량)의 용액에 K_2CO_3 (47.5 mg, 3당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (10.4 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL*3)로 추출하였다. 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (19 mg, 0.051 mmol, 44% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 360.0 [M+1].

[1169] 입체화학: 라세미.

[1170] 실시예 63. 절차 J 및 1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 157)의 합성

[1171] 절차 J



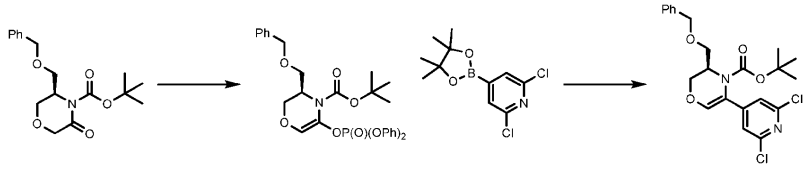
[1172]

[1173] $LiAlH_4$ (17.11 g, 1.5 당량)를 THF (1 L, 0.3 M) 중 O-벤질-D-세린 (60 g, 307.35 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 조심스럽게 물 (18 mL), 15% 수성 NaOH 15 (18 mL)에 이어서 물 (36 mL)로 희석하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, EtOAc (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, DCM:MeOH =100/1에서 5/1)에 의해 정제하여 (S)-2-아미노-3-(벤질옥시)프로판-1-올 (20.0 g, 110 mmol, 36% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1174] NaH (60 wt%) (8.828 g, 2 당량)를 N_2 하에 0℃에서 톨루엔 (300 mL, 0.37 M) 중 (S)-2-아미노-3-(벤질옥시)프로판-1-올 (20 g, 110.36 mmol)의 용액에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 에틸 클로로아세테이트 (20.286 g, 165.54 mmol, 1.5 당량)를 적가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)에 붓고, EtOAc (40 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 (R)-5-((벤질옥시)메틸)모르폴린-3-온

(23.00 g, 104 mmol, 94% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

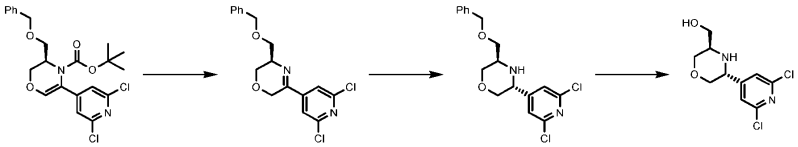
[1175] DCM (250 mL, 0.42 M) 중 (R)-5-((벤질옥시)메틸)모르폴린-3-온 (23 g, 103.95 mmol, 1 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (27.226 g, 124.75 mmol, 1.2 당량), 트리에틸아민 (28.89 mL, 2 당량) 및 DMAP (2.54 g, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, DCM (40 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (8.10 g, 25.2 mmol, 24% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.



[1176]

[1177] THF (100 mL, 0.2520 M) 중 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (8.1 g, 25.20 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -30℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (4.639 g, 27.72 mL, 1 M, 1.1 당량)를 적가하였다. 반응물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (50 mL) 중 디페닐 포스포로클로리데이트 (7.447 g, 27.75 mmol, 1.1 당량)를 -30℃에서 적가한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (80 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1에서 2:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (13.00 g, 23.5 mmol, 93% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1178] MeCN (50 mL, 0.18 M), 1,4-디옥산 (50 mL, 0.18 M) 및 물 (25 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (13 g, 23.48 mmol), 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (7.077 g, 25.83 mmol, 1.1 당량), 탄산칼륨 (6491 mg, 46.97 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (852.11 mg, 1.17 mmol, 0.05 당량)의 용액을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (40 ml)로 희석하고, EtOAc (20 ml x 3)로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1에서 PE/EA = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (7.5 g, 16.6 mmol, 71% 수율)를 수득하였다.



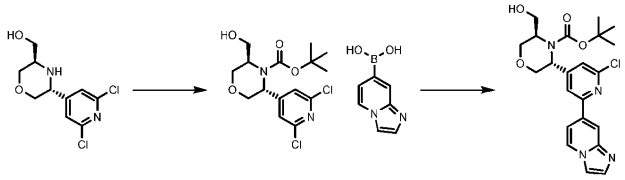
[1179]

[1180] 에틸 아세테이트 (30 mL, 0.55 M) 중 tert-부틸 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (7.5 g, 16.62 mmol, 1 당량)의 용액에 EtOAc 중 HCl (40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진 (6.00 g)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1181] 아세트산 (30 mL) 중 (R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진 (6 g, 17.08 mmol, 1 당량)의 용액에 Zn (2.23 g, 2 당량, 34.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl (25 mL)로 켄칭한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$로 pH=8~9까지 조정하였다. 생성된 용액을 DCM (40mL*3)으로 추출하고, 염수 (45 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc= 3:1)에 의해 정제하여 (3R,5R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린 (1700 mg, 4.81 mmol, 28% 수율)을 황색 오일로서 및 2.2의 시스 부분입체이성질체를 수득하였다.

[1182] DCM (25 mL, 0.19 M) 중 (3R,5R)-3-((벤질옥시)메틸)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린 (1700 mg, 4.81

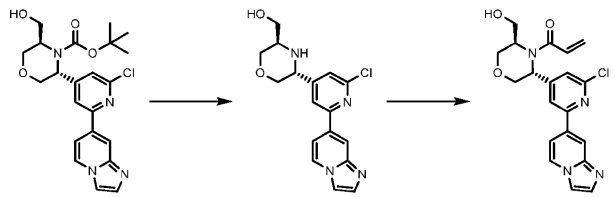
mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 BCl_3 (1 M, 9.624 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (20 mL)에 붓고, 30분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 혼합물을 DCM (20 mL)에 녹이고, 트리에틸아민 (5 mL)을 pH=8~9까지 적가하였다. 용액을 물 (20 mL)로 희석한 다음, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 (1000 mg, 3.80 mmol, 79% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.



[1183]

[1184] DCM (10 mL, 0.30 M) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 (0.8 g, 3.04 mmol, 1 당량)의 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.663 g, 3.04 mmol, 1 당량), 트리에틸아민 (0.847 mL, 6.08 mmol, 2 당량) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (74.29 mg, 0.60 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H2O (20 mL)에 의해 켄칭하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA=0/1에서 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (800 mg, 2.20 mmol, 72% 수율)를 수득하였다.

[1185] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.09 M) 및 물 (1 mL, 0.09 M) 중 tert-부틸 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.55 mmol), 이미다조[1,2-a]피리딘-7-일보론산 (80 mg, 0.49 mmol, 0.9 당량), KOAc (107 mg, 2.0 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg, 0.055 mmol, 0.1 당량)의 용액을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (80 mg, 0.180 mmol, 33% 수율)를 수득하였다.



[1186]

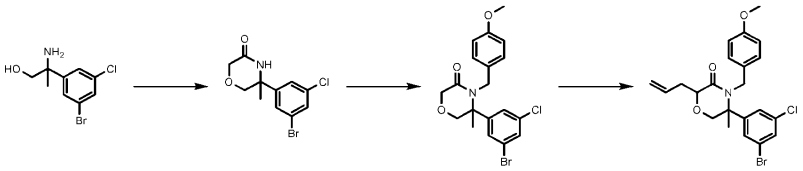
[1187] 0℃에서 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 (3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 N_2 하에 디옥산 중 HCl (2 mL, 4M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 ((3R,5R)-5-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 HCl (50 mg, 0.131 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

[1188] THF (2 mL, 0.14 M) 중 ((3R,5R)-5-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 HCl (110 mg, 0.28 mmol)의 용액에 0℃에서 아크릴산 (20 mg, 0.28 mmol, 1 당량), 트리에틸아민 (0.12 mL, 0.86 mmol, 3 당량) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드 (95 mg, 0.37 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, DCM (5 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 정제용 TLC (DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (9.9 mg, 0.025 mmol, 9% 수율)을 수득하였다. LC-MS m/z: 399.1 [M+1].

[1189] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1190] 실시예 64. 절차 K 및 1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 160)의 합성

[1191] 절차 K



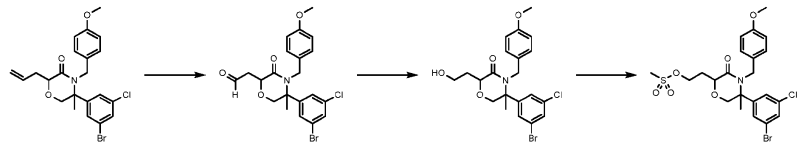
[1192]

[1193] 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로페닐)프로판-1-올을 절차 G로부터 수득하였다.

[1194] 톨루엔 (50 mL, 0.45 M) 중 2-아미노-2-(3-브로모-5-클로로페닐)프로판-1-올 (6 g, 22.68 mmol, 1 당량)의 용액에 NaH (1.814 g, 60 wt %, 2 당량)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 에틸 클로로아세테이트 (3.335 g, 27.21 mmol, 1.2 당량)를 적가하고, 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL*3)로 추출하였다. 유기 층을 30 mL 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1-0:1)에 의해 정제하여 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴린-3-온 (3 g, 9.85 mmol, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1195] DMF (30 mL, 0.32 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-메틸-모르폴린-3-온 (3000 mg, 9.85 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (472.8 mg, 11.82 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 4-클로로아니솔 (1685 mg, 11.82 mmol, 1.2 당량)을 적가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (150 mL)에 붓고, EtOAc (40 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL*3), 물 (10 mL*3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-(4-메톡시페닐)-5-메틸-모르폴린-3-온 (4000 mg, 9.42 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1196] THF (40 mL, 0.23 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (4 g, 9.41 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -78℃에서 LDA (1.5 당량, 7 mL, 2 M)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 3-브로모프로프-1-엔 (1253.3 mg, 10.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)에 붓고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 2-알릴-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (2.50 g , 5.38 mmol, 57% 수율) 및 2,2-디알릴-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (0.60 g , 1.19 mmol , 13% 수율)을 수득하였다.

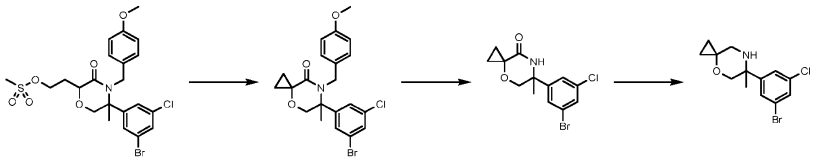


[1197]

[1198] 오존의 독특한 청색이 명백하게 관찰될 때까지 오존의 스트림을 CH_2Cl_2 (22 mL) 중 2-알릴-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (2.15 g, 4.6258 mmol, 1 당량)의 용액을 통해 -78℃에서 15분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 O_2로 30분 동안 퍼징한 다음, 트리에틸아민 (2 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1199] MeOH (10 mL) 중 2-[5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-옥소-모르폴린-2-일]아세트알데히드 (2.15 g, 4.60 mmol, 1 당량)의 용액에 $NaBH_4$ (5 당량, 874 mg)를 N_2 하에 0℃에서 첨가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)에 붓고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-(2-히드록시에틸)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (1000 mg, 2.13 mmol, 46% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1200] DCM (10 mL, 0.21 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-(2-히드록시에틸)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-모르폴린-3-온 (1 g, 2.13 mmol) 및 트리에틸아민 (647 mg, 6.39 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (450 mg, 3.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)에 붓고, DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-[5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-옥소-모르폴린-2-일]에틸 메탄술포네이트 (950 mg, 1.74 mmol, 81% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

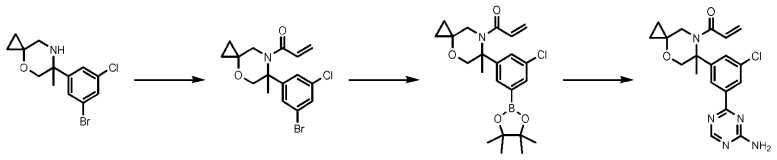


[1201]

[1202] THF (10 mL, 0.17 M) 중 2-[5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-[(4-메톡시페닐)메틸]-5-메틸-3-옥소-모르폴린-2-일]에틸 메탄술포네이트 (950 mg, 1.73 mmol)의 용액에 LDA (3 당량, 2.6 mL, 2M)를 N_2 하에 0℃에서 첨가한 후에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, PE:EtOAc= 3:1; 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-7-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (277 mg, 0.61 mmol, 35% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1203] MeCN (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-7-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (277 mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에 CAN (3 당량, 1 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na_2CO_3로 처리하고, DCM (5 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (138 mg, 0.41 mmol, 68% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1204] THF (3 mL) 중 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (138 mg, 0.41 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 BH3-Me_2S (5 당량)를 적가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH (2 mL)를 0℃에서 적가한 다음, 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 6-(3-브로모-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄 (150 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.



[1205]

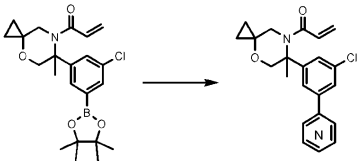
[1206] DCM (2 mL, 0.23 M) 중 6-(3-브로모-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄 (150 mg, 0.47 mmol)

및 트리에틸아민 (95 mg, 0.94 mmol)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 아크릴로일 클로라이드 (42.87 mg, 0.47 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 1-(6-(3-브로모-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.270 mmol, 57% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1207] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.13 M) 중 1-(6-(3-브로모-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.27 mmol), 아세트산칼륨 (52 mg, 0.54 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (82 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 1-(6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (90 mg, 0.22 mmol, 80% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1208] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.11 M) 및 물 (0.40 mL, 0.11 M) 중 1-(6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (110 mg, 0.26 mmol), 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (34 mg, 0.26 mmol) 및 탄산칼륨 (36 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EtOAc)에 의해 정제하여 1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (30 mg, 0.078 mmol, 30% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1209] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 386.1 [M+1]. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1210] 

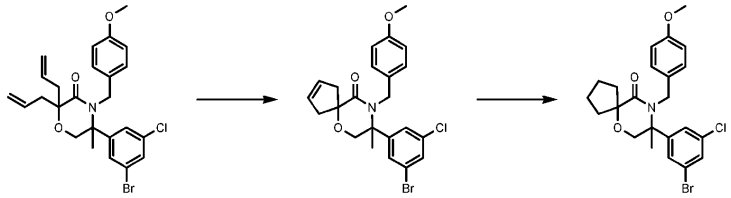
[1211] 절차 K에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

[1212]

Cmp	명칭	단계 12 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
160	1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	386.1
161	1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	385.1
165	1-(6-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모-5-플루오로피리미딘	388.1
167	1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-6-메틸-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로피리미딘-2-아민	385.2

[1213] 실시예 65. 절차 L 및 1-(8-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 163)의 합성

[1214] 절차 L

[1215] 

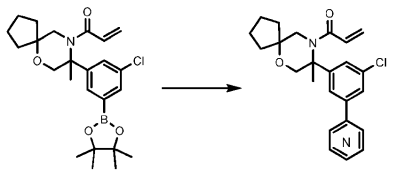
[1216] 2,2-디알릴-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸모르폴린-3-온을 절차 K로부터 수득하였다.

[1217] DCM (100 mL, 0.12 M) 중 2,2-디알릴-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)-5-메틸모르폴린-3-온 (6.6 g, 12.33 mmol)의 용액에 N_2 하에 실온에서 그럽스 II 촉매 (525 mg, 0.62 mmol, 0.05 당량)를 첨가한 다음, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 켄칭하고, DCM (60 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-(3-브로모-5-클로로-페닐)-9-[(4-메톡시페닐)메틸]-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데스-2-엔-10-온;에탄 (5.60 g, 11.0 mmol, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1218] 에틸 아세테이트 (2 mL, 0.02 M) 중 8-(3-브로모-5-클로로-페닐)-9-[(4-메톡시페닐)메틸]-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-10-온 (20 mg, 0.042 mmol, 1 당량)의 용액에 H_2 (15 psi) 하에 실온에서 PtO_2 (0.05 당량, 300 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과한 다음, 감압 하에 농축시켜 8-(3-브로모-5-클로로-페닐)-9-[(4-메톡시페닐)메틸]-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-10-온 (5.30 g, 11.1 mmol, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1219] 1-(8-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온을 절차 K에서 8-(3-브로모-5-클로로-페닐)-9-[(4-메톡시페닐)메틸]-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-10-온을 사용하여 수득하였다. LC-MS m/z: 413.2 [M+1].

[1220] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1221] 

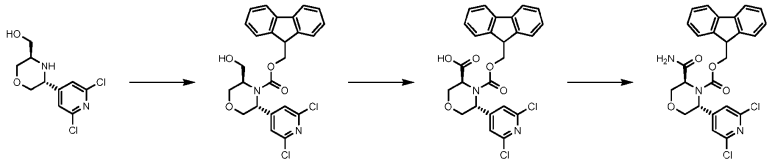
[1222] 절차 L에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

[1223]

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
163	1-(8-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	413.2
164	1-(8-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	414.2
166	1-(8-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모-5-플루오로피리미딘	416.1
170	1-(8-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	6-클로로피리미딘-4-아민	413.2
171	1-(8-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-8-메틸-6-옥사-9-아자스피로[4.5]데칸-9-일)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4-아민	413.2

[1224] 실시예 66. 절차 M 및 (3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (화합물 172)의 합성

[1225] 절차 M



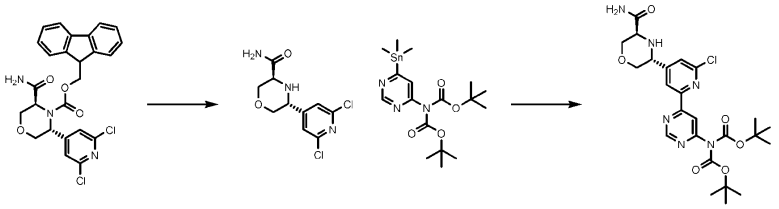
[1226]

[1227] ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올을 절차 J로부터 수득하였다.

[1228] THF (20 mL, 0.28 M) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (15 mL) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 (1.5 g, 5.70 mmol, 1 당량)의 용액에 THF (10 mL) 중 9H-플루오렌-9-일메틸 클로로포르메이트 (1.769 g, 6.84 mmol, 1.2 당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (2400 mg, 4.94 mmol, 86% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1229] MeCN (7 mL, 0.17 M), 에틸 아세테이트 (7 mL, 0.17 M) 및 물 (7 mL, 0.17 M) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3R,5R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.8 g, 3.70 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 $NaIO_4$ (2 당량, 1.58 g) 및 $RuCl_3$ (0.01 당량, 8 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (20 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (3S,5R)-4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복실산 (1.75 g, 3.50 mmol, 95% 수율)을 수득하였다.

[1230] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.12 M) 중 (3S,5R)-4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복실산 (600 mg, 1.20 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (524 mg, 2.40 mmol, 2 당량), 피리딘 (190.09 mg, 2.40 mmol, 2 당량) 및 NH_4HCO_3 (189 mg, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5R)-3-카르바모일-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (350 mg, 0.70 mmol 58% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

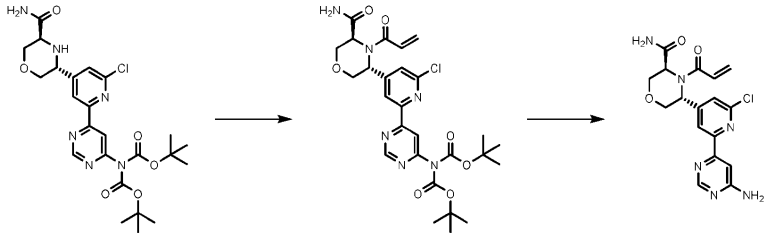


[1231]

[1232] MeCN (3 mL, 0.18 M) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3S,5R)-3-카르바모일-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (280 mg, 0.56 mmol, 1 당량)의 용액에 디에틸아민 (821.86 mg, 11.23 mmol, 20 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc= 1:2)에 의해 정제하여 (3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (120 mg, 0.43 mmol, 77% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1233] 1,4-디옥산 (1 mL, 0.39 M) 중 (3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (110 mg, 0.39 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(트리메틸스탄닐)피리미딘-4-일)카르바메이트 (164.26 mg, 0.35 mmol, 0.9 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 8.8 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃

에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H20 (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(4-((3R,5S)-5-카르바모일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트 (15 mg, 0.028 mmol, 7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

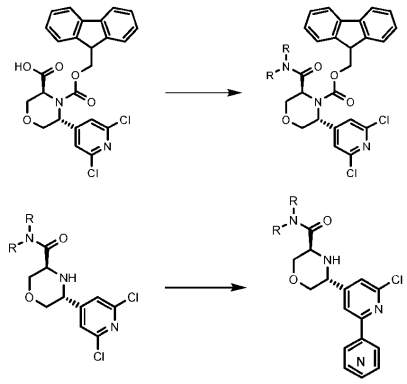


[1234]

[1235] DCM (1 mL, 0.03 M) 중 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(4-((3R,5S)-5-카르바모일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트 (20 mg, 0.037 mmol, 1 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (3.38 mg, 0.037 mmol, 1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.8 mg, 0.037 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)에 붓고, EtOAc (5 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, EtOAc:MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-카르바모일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 (15 mg, 0.025 mmol, 68% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1236] DCM (1 mL, 0.017 M) 중 tert-부틸 (6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-카르바모일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 (10 mg, 0.017 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 액체를 농축시켜 (3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (7.9 mg)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: 389.1 [M+1].

[1237] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



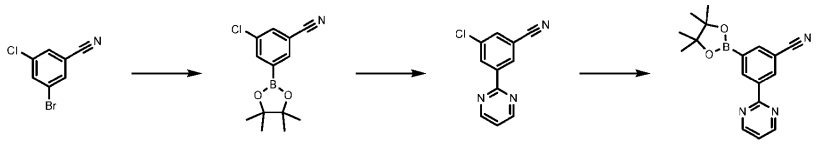
[1238]

[1239] 절차 M의 단계 둘 다에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	LC-MS m/z [M+1]
172	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드	389.1
181	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(3-카르바모일-4-플루오로페닐)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-카르복스아미드	433.1
169	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N,N-디메틸모르폴린-3-카르복스아미드	417.0
173	(3S,5R)-4-아크릴로일-5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-N-메틸모르폴린-3-카르복스아미드	403.1

[1240]

[1241] 실시예 67. 3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (화합물 8)의 합성

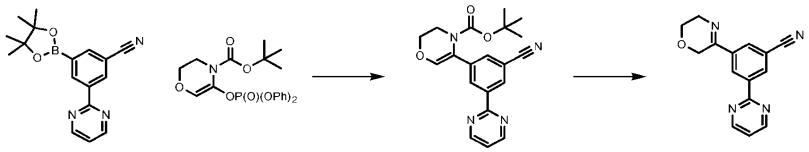


[1242]

[1243] 1,4-디옥산 (40 mL, 0.43 M) 중 3-브로모-5-클로로-벤조니트릴 (3770 mg, 17.41 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (5749 mg, 22.64 mmol, 1.3 당량)의 용액에 N_2 하에 $PdCl_2$(dppf) (1.27 g, 0.1 당량) 및 KOAc (4.29 g, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (40 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=30:1)에 의해 정제하여 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (4500 mg, 17.07 mmol, 98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1244] 1,4-디옥산 (15 mL), MeCN (15 mL) 및 물 (7.5 mL) 중 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (2000 mg, 7.58 mmol, 1 당량) 및 2-브로모피리미딘 (1085 mg, 6.83 mmol, 0.9 당량)의 용액에 N_2 하에 $PdCl_2$(dppf) (277 mg, 0.05당량) 및 K_2CO_3 (2622 mg, 2.5당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 빙수 (w/w = 1/1) (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=15:1)에 의해 정제하여 3-클로로-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (950 mg, 4.40 mmol, 58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

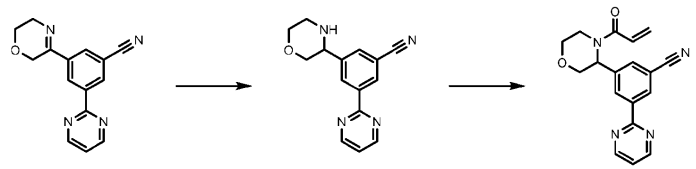
[1245] 톨루엔 (7 mL, 0.47 M) 중 3-클로로-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (720 mg, 3.33 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (1017.5 mg, 4 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 x-Phos PdG2 (131 mg, 0.05 당량) 및 KOAc (983 mg, 3.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=15:1)에 의해 정제하여 3-피리미딘-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (1000 mg, 3.26 mmol, 97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.



[1246]

[1247] 1,4-디옥산 (10 mL), MeCN (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 3-피리미딘-2-일-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (1000 mg, 3.25 mmol, 1 당량) 및 tert-부틸 5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (1630 mg, 3.90 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 $PdCl_2$(dppf) (100mg, 0.05 당량) 및 K_2CO_3 (900mg, 2.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르: 에틸 아세테이트=15:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-시아노-5-피리미딘-2-일-페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (800 mg, 2.19 mmol, 67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1248] DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 5-(3-시아노-5-피리미딘-2-일-페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (300 mg, 0.82 mmol)의 용액에 TFA (2.5 mL)를 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 3-(3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-5-일)-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (200 mg, 0.75 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다.



[1249]

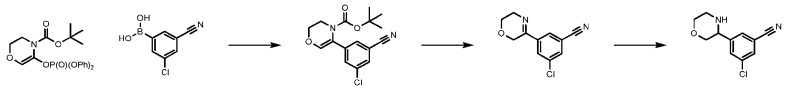
[1250] 메탄올 (3 mL) 중 3-(3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-5-일)-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (200 mg, 0.75 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (45 mg)를 첨가하고, 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 3-모르폴린-3-일-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (150mg, 0.56 mmol)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1251] DCM (2 mL, 0.1 M) 중 3-모르폴린-3-일-5-피리미딘-2-일-벤조니트릴 (60 mg, 0.22 mmol)의 용액에 25℃에서 트리에틸아민 (44 mg, 2.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (24.47 mg, 0.27 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 정제용 TLC (EtOAc)에 의해 정제하여 3-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5-(피리미딘-2-일)벤조니트릴 (6.8 mg, 0.021 mmol, 9.4% 수율)을 수득하였다.

[1252] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 321.1 [M+1].

[1253] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1254] 실시예 68. 3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-시아노-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (화합물 67)의 합성

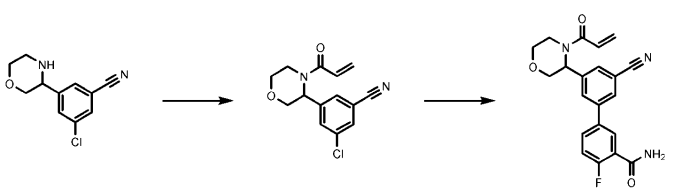


[1255]

[1256] 1,4-디옥산 (30 mL) 및 물 (6 mL) 중 3-클로로-5-시아노페닐보론산 (2 g, 11.027 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 5-((디페녹시포스포릴)옥시)-2,3-디히드로-4H-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (5.73 g, 13.23 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 (3.048 g, 22.053 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (800 mg, 1.10 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA= 10:1에서 EA)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(3-클로로-5-시아노-페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (3 g, 9.35 mmol, 85% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1257] 에틸 아세테이트 중 HCl (5 mL)을 tert-부틸 5-(3-클로로-5-시아노-페닐)-2,3-디히드로-1,4-옥사진-4-카르복실레이트 (200 mg, 0.62 mmol, 1 당량)에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켜 3-클로로-5-(3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-5-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (210mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1258] 메탄올 (5 mL, 0.16 M) 중 3-클로로-5-(3,6-디히드로-2H-1,4-옥사진-5-일)벤조니트릴 히드로클로라이드 (210 mg, 0.81 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$ (100 mg, 4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 HCl로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 3-클로로-5-모르폴린-3-일-벤조니트릴 (60 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.



[1259]

[1260] DCM (3 mL, 0.08 M) 중 3-클로로-5-모르폴린-3-일-벤조니트릴 (60 mg, 0.26 mmol, 1 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (36 mg, 0.40 mmol, 1.5 당량) 및 트리에틸아민 (54 mg, 0.53 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 용

액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 3-클로로-5-(4-프로프-2-에노일모르폴린-3-일)벤조니트릴 (100 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

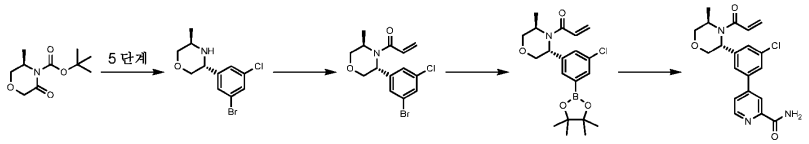
[1261] 1,4-디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 3-클로로-5-(4-프로프-2-에노일모르폴린-3-일)벤조니트릴 (50 mg, 0.18 mmol, 1 당량)의 용액에 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (71.84 mg, 0.27 mmol, 1.5 당량), 탄산칼륨 (49.94 mg, 0.36 mmol, 2 당량) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;디시클로헥실-[3-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 (14.21 mg, 0.018 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 직접 농축시켜 3'-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-5'-시아노-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

[1262] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 380.1 [M+1].

[1263] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1264] 실시예 69. 절차 N 및 4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드 (화합물 134)의 합성

[1265] 절차 N

[1266] 

[1267] 절차 H로부터 수득한 tert-부틸 (R)-3-메틸-5-옥소모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B의 처음 5 단계를 거쳐 (3R,5R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴린을 수득하였다.

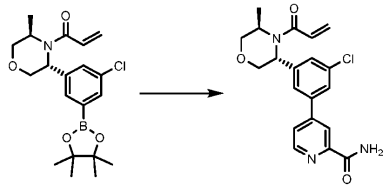
[1268] DCM (30 mL, 0.28 M) 중 (3R,5R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴린 (2500 mg, 8.60 mmol) 및 아크릴로일 클로라이드 (856.57 mg, 9.46 mmol)의 용액에 실온에서 DIEA (0.5 mL)를 첨가하고, 90분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, DCM (15 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 1-((3R,5R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (2.50 g, 7.25 mmol, 84% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1269] 1,4-디옥산 (30 mL, 0.24 M) 중 1-((3R,5R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (2500 mg, 7.25 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (2763.2 mg, 10.88 mmol)의 용액에 KOAc (14.51 mmol, 1.53 g) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (650 mg, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (15mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (2.7 g, 6.89 mmol, 95% 수율)을 암색 오일로서 수득하였다.

[1270] 1,4-디옥산 (4 mL) 및 H_2O (0.8 mL) 중 1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (100 mg, 0.25 mmol, 1 당량) 및 4-브로모피리딘-2-카르복스아미드 (66 mg, 0.33 mmol, 1.3 당량)의 용액에 N_2 하에 K_2CO_3 (70 mg, 0.51 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg, 0.025 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 100*30mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 20%-50%, 8분])에 의해 정제하여 4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드 (34 mg, 0.085 mmol, 34% 수율)를 연황색 고체

로서 수득하였다. LC-MS m/z: 386.1 [M+1].

[1271] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1272] 

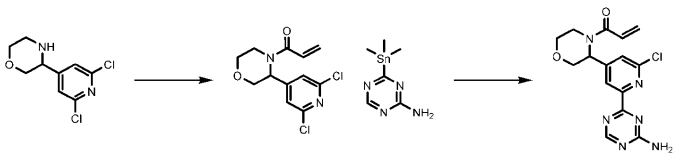
[1273] 절차 N에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

[1274]

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
134	4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	4-브로모피리딘-2-카르복스아미드	386.1
18	1-(4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	1-(4-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	426.1
20	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘	344.0
24	4-(3-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	373.1
102	1-((3R,5R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	360.0
108	3'-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	5-브로모-2-플루오로벤즈아미드	403.1
109	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-2-메틸피리미딘	358.1
110	1-((3R,5R)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로피리미딘-2-아민	359.0
130	1-((3R,5R)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-5-아민	359.0
131	1-((3R,5R)-3-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로피리미딘-4-아민	359.1
137	1-((3R,5R)-3-(3-클로로-5-(9H-퓨린-6-일)페닐)-5-메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로-9-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린	384.0

[1275] 실시예 70. 절차 O 및 1-(3-(2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 146)의 합성

[1276] 절차 O

[1277] 

[1278] 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린을 2-아미노에탄-1-올로 출발하여 절차 H와 유사한 방식으로 제조하였다.

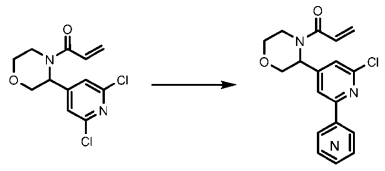
[1279] DCM (15 mL, 0.57 M) 중 3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린 (2 g, 8.58 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0 ℃에서 트리에틸아민 (1.302 g, 12.87 mmol, 1.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (0.931 g, 10.29 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1에서 1/1)에 의해 정제하여 1-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (1.1 g, 3.83 mmol, 45% 수율)을 백색 고체로

서 수득하였다.

[1280] 톨루엔 (5 mL) 중 4-(트리메틸스탄닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (140 mg, 0.54 mmol, 1 당량) 및 1-(3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (232.91 mg, 0.81 mmol, 1.5 당량)의 용액에 N_2 하에 염화리튬 (22.92 mg, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 용액을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 150 x 50 mm x 10 um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 20%-40%, 10분])에 의해 정제하여 1-(3-(2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (15 mg, 0.043 mmol, 8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1281] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 347.1 [M+1].

[1282] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1283] 

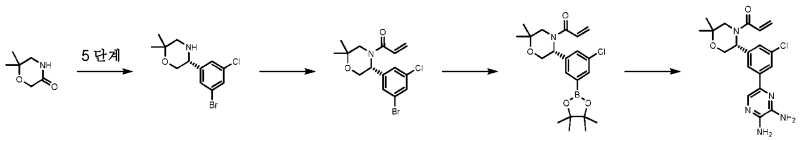
[1284] 절차 O에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
146	1-(3-(2-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(트리메틸스타닐)-1,3,5-트리아진-2-아민	347.1
119	1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-일)카르바메이트	346.1
127	1-(3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-메틸-6-(트리메틸스타닐)피리미딘	345.0
125	6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드	6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-카르보니트릴 (아미드로의 가수분해를 위한 추가 단계)	374.1
65	5-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드	390.0
25	4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-1'-메틸-[2,4'-비피리딘]-2'(1'H)-온	1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1H)-온	360.0
129	6-(4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르보니트릴	6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-카르보니트릴	356.1
33	4-(4-아크릴로일모르폴린-3-일)-6-클로로-[2,4'-비피리딘]-2'(1'H)-온	(2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)보론산	346.0
121	1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-4-(트리메틸스타닐)피리미딘	345.0
64	1-(3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	이미다조[1,2-a]피리딘-7-일보론산	369.1
30	1-(3-(2-클로로-6-(피리다진-4-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리다진	331.0
23	1-(3-(2-클로로-6-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-테트라졸 (계내 생성됨)	335.0

[1285]

[1286] 실시예 71. 절차 P 및 (R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 286)의 합성

[1287] 절차 P



[1288]

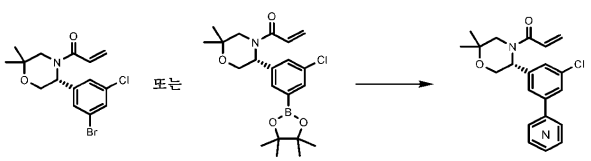
[1289] (R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴린을 절차 B에 따라 6,6-디메틸모르폴린-3-온으로부터 수득하였다.

[1290] 0℃에서 DCM (100 mL, 0.32 M) 중 (R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴린 (10 g, 32.82 mmol, 1 당량) 및 트리에틸아민 (6.643 g, 65.65 mmol, 2 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (3.268 g, 36.11 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, DCM (50 mL * 2)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EA /PE 0→50%)하여 (R)-1-(5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (10.30 g, 28.7 mmol, 88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1291] 1,4-디옥산 (100 mL, 0.28 M) 중 수득한 (R)-1-(5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (10.3 g, 28.71 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (8.021 g, 31.59 mmol, 1.1 당량)의 용액에 아세트산칼륨 (5.636 g, 57.46 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.084 g, 2.87 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (100 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EA/PE 0→1:1)하여 (R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (9.00 g, 22.2 mmol, 77% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1292] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.05 M) 및 물 (0.50 mL, 0.05 M) 중 (R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.123 mmol, 1 당량) 및 5-브로모피라진-2,3-디아민 (23 mg, 0.12 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 삼염기성 인산칼륨 (78 mg, 0.36 mmol, 3 당량) 및 [1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (7.9 mg, 0.012 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (NH_4HCO_3)에 의해 정제하여 (R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (13 mg, 0.033 mmol, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 388.1 [M+1].

[1293] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



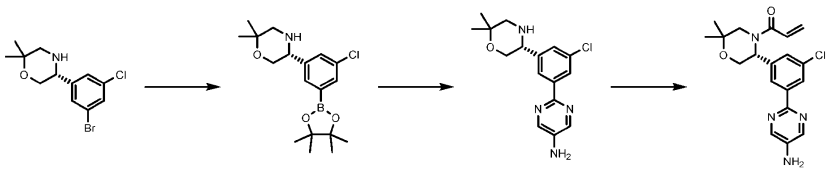
[1294]

[1295] 절차 P에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
286	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5,6-디아미노피라진-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-브로모피라진-2,3-디아민 (B)	388.1
287	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(4,5-디아미노피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4,5-디아민 (B)	388.1
155	(R)-1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4-아민 (B)	373.1
149	(R)-1-(5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-클로로피리미딘-4-아민 (B)	373.1
148	(R)-1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로피리미딘-2-아민 (B)	373.1
133	(R)-4-(3-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	4-브로모피콜린아미드 (B)	400.1
66	(R)-1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (B)	374.1
61	(R)-3'-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	5-브로모-2-플루오로벤즈아미드 (B)	417.1
48	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-2-메틸피리미딘	372.0
47	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(퀴녹살린-6-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-브로모퀴녹살린	408.1
46	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-6-메틸피리미딘	372.1
45	(R)-1-(5-(3-클로로-5-(5-플루오로피리미딘-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모-5-플루오로피리미딘	376.1

[1296]

[1297] 실시예 72. (R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 156)의 합성



[1298]

[1299] (R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴린을 절차 B에 따라 6,6-디메틸모르폴린-3-온으로부터 수득하였다.

[1300] 2-MeTHF (10 mL) 중 (R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴린 (1 g, 3.28 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (1 g, 3.94 mmol, 1.2 당량)의 용액에 아세트산칼륨 (0.64 g, 6.56 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.119 g, 0.16 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (10 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 (R)-5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴린 (1.15 g, 3.27 mmol, 99% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1301] 1,4-디옥산 (8 mL, 0.14 M) 및 물 (2mL, 0.14 M) 중 (R)-5-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,2-디메틸모르폴린 (500 mg, 1.42 mmol, 1 당량) 및 5-아미노-2-클로로피리미딘 (221 mg, 1.70 mmol, 1.2 당량)의 용액에 탄산칼륨 (393 mg, 2.84 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (51.5 mg, 0.07 mmol, 0.05 당량)를 첨가하였다. 용액을 N_2 하에 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, H_2O (30 mL)에 녹이고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에

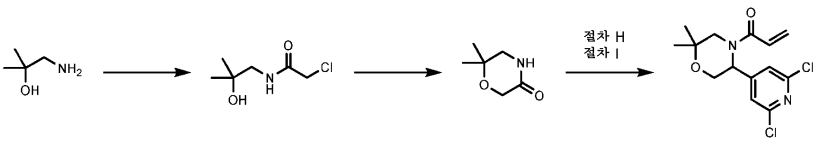
농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE: EA=0:1)에 의해 정제하여 (R)-2-(3-클로로-5-(6,6-디메틸모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-5-아민 (160 mg, 0.50 mmol, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1302] MeCN (1 mL, 0.17 M) 중 아크릴로일 클로라이드 (45 mg, 0.50 mmol, 1 당량)를 MeCN (2 mL, 0.16 M) 중 (R)-2-(3-클로로-5-(6,6-디메틸모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-5-아민 (160 mg, 0.50 mmol) 및 트리에틸아민 (101 mg, 1 mmol, 2 당량)의 용액에 -15℃에서 적가한 다음, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3; B-ACN])에 의해 정제하여 (R)-1-(5-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (40 mg, 0.107 mmol, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 373.2 [M+1].

[1303] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1304] 실시예 73. 절차 Q 및 5-(4-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (화합물 69)의 합성

[1305] 절차 Q

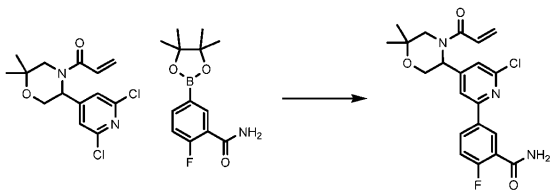


[1306]

[1307] DCM (1000 mL, 0.56 M) 중 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올 (50 g, 560.92 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 2M 수성 NaOH (50 mL) 및 클로로아세틸 클로라이드 (63.350 g, 560.92 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, DCM/이소프로판올 (3/1) (300 *2 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-클로로-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)아세트아미드 (62 g, 374.3 mmol, 67% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1308] 이소프로판올 (500 mL) 중 2-클로로-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)아세트아미드 (62 g, 374.35 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 포타슘 tert-부톡시드 (84.012 g, 748.7 mmol, 2 당량)를 첨가한 다음, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, DCM/이소프로판올 (3/1) (200 *2 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (EA:PE = 0-60%)에 의해 정제하여 6,6-디메틸모르폴린-3-온 (8.5 g, 65.81 mmol, 18% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1309] 1-(5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온을 절차 H 및 I에서 6,6-디메틸모르폴린-3-온을 사용하여 수득하였다.



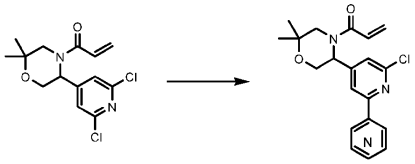
[1310]

[1311] 1,4-디옥산 (2.4 mL, 0.15 M), MeCN (2.4 mL, 0.15 M) 및 물 (1.2 mL, 0.15 M) 중 1-(5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (0.30 g, 0.95 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 실온에서 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (252.31 mg, 0.95 mmol, 1 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (69 mg, 0.0952mmol, 0.10 당량) 및 탄산칼륨 (263.09 mg, 1.90 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 5-(4-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (140 mg, 0.33 mmol, 35% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1312] 거울상이성질체를 SFC [칼럼: 레지스(s,s), 웰크-O1 (250mm*30mm,10um), CO2 및 EtOH]에 의해 분리하였다. 표

제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 487.1 [M+1].

[1313] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.



[1314]

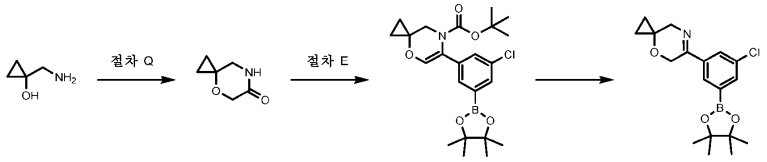
[1315] 절차 Q에서의 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

[1316]

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
69	5-(4-(4-아크릴로일-6,6-디메틸모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드	487.1
150	1-(5-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-아민	374.1
99	1-(5-(2-(2-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-(트리메틸스타닐)피리미딘-2-아민	374.1
78	1-(5-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘	397.1
120	1-(5-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-2,2-디메틸모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-4-(트리메틸스타닐)피리미딘	373.0

[1317] 실시예 74. 절차 R 및 3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (화합물 76)의 합성

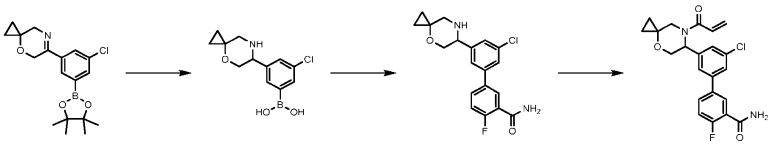
[1318] 절차 R



[1319]

[1320] tert-부틸 6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥트-5-엔-7-카르복실레이트를 절차 Q 및 E를 사용하여 1-(아미노메틸)시클로프로판-1-올과 함께 수득하였다.

[1321] 에틸 아세테이트 (10 mL, 0.33 M) 중 tert-부틸 6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥트-5-엔-7-카르복실레이트 (1.5 g, 3.35 mmol, 1 당량)의 용액에 EtOAc 중 HCl (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥트-6-엔 (800 mg, 2.30 mmol, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.



[1322]

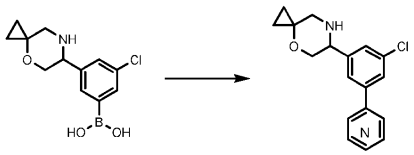
[1323] 메탄올 (10 mL, 0.34 M) 중 6-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥트-6-엔 (900 mg, 3.89 mmol)의 용액에 N_2 하에 소듐 시아노보로히드라이드 (852 mg, 13.55 mmol)를 첨가하고, 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 H_2O (20 mL)로 희석하고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 (3-클로로-5-(4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)보론산 (850 mg, 2.99 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[1324] 1,4-디옥산 (2 mL, 1.21 M) 중 (3-클로로-5-(4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)보론산 (780 mg, 2.92 mmol, 1 당량)의 용액에 5-브로모-2-플루오로-벤즈아미드 (635.67 mg, 2.91 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3'-클로로-4-플루오로-5'-(4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (700 mg, 1.94 mmol, 67% 수율)를 수득하였다.

[1325] DCM (3 mL, 0.18 M) 중 3'-클로로-4-플루오로-5'-(4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (200 mg, 0.55 mmol, 1 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (50.17 mg, 0.55 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 의해 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 나노-마이크로 크로마실 C18 100*30mm 5um; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 40%-60%,2분)에 의해 정제하여 라세미 생성물을 수득한 다음, SFC에 의해 분리하여 3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (33.6 mg, 0.081 mmol, 15% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1326] 거울상이성질체를 SFC [칼럼: 레지스(s,s), 웰크-01 (250mm*30mm,10um) CO2 및 EtOH]에 의해 분리하였다. LC-MS m/z: 415.0 [M+1].

[1327] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1328] 

[1329] 절차 Q에서의 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

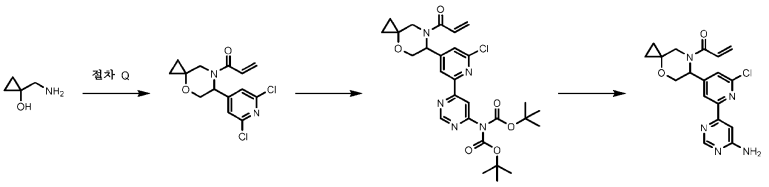
[1330]

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
76	3'-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	5-브로모-2-플루오로-벤즈아미드	415.0
153	1-(6-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	372.0
84	1-(6-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	371.0
122	4-(3-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-5-클로로페닐)피콜린아미드	4-브로모피콜린아미드	398.0
83	1-(6-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-2-메틸피리미딘	370.0
140	1-(6-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온	6-브로모피리미딘-4-아민	371.0

[1331] 실시예 75. 화합물 174 및 175의 합성

[1332] 거울상이성질체 1: 1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온

[1333] 거울상이성질체 2: 1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온



[1334]

[1335] 1-(6-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온을 절차 Q에 따라 1-(아미노메틸)시클로프로판-1-올을 사용하여 수득하였다.

[1336] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.12 M) 중 1-(6-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (200 mg, 0.63 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(6-트리메틸스탄닐피리미딘-4-일)카르바메이트 (292 mg, 0.63 mmol, 1 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0.063 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 10-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 (6-(4-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 (125 mg, 0.22 mmol, 34% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1337] DCM (3 mL, 0.054 M) 중 tert-부틸 (6-(4-(7-아크릴로일-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-일)(tert-부톡시카르보닐)카르바메이트 (125 mg, 0.22 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 TFA (1 mL, 0.054 M)를 첨가하고, 16시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 C18 80*40mm*3um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 15%-35%, 8분])에 의해 정제하여 1-(6-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.134 mmol, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1338] 거울상이성질체를 SFC로 분리하여 화합물 174 (10.2 mg) 및 화합물 175 (13 mg)를 수득하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 372.1 [M+1] 및 LC-MS m/z: 372.1 [M+1].

[1339] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

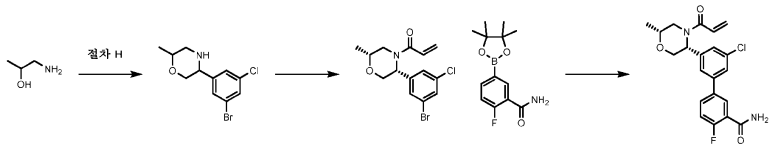
[1340] 실시예 76. 1-(6-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 190)의 합성

[1341] 표제 화합물을 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘을 사용하여 화합물 174와 유사한 방식으로 수득하였다.

[1342] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 395.1 [M+1].

[1343] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1344] 실시예 77. 3'-((3R,6R)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (화합물 179)의 합성



[1345]

[1346] 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-메틸모르폴린은 1-아미노프로판-2-올을 사용하여 절차 H 및 절차 I과 유사한 방식으로 수득할 수 있다.

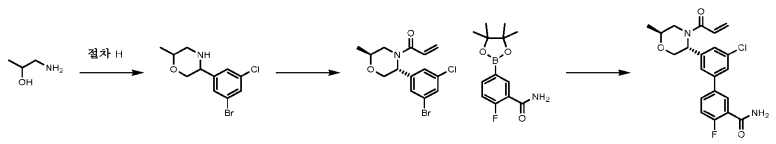
[1347] DCM (5 mL, 0.17 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-메틸모르폴린 (250 mg, 0.86 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.224 mL, 1.29 mmol, 1.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (116 mg, 1.29 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭

하고, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하였다. 혼합물을 SFC에 의해 분리하여 이 비할당된 시스 거울상이성질체 100mg을 수득하였다.

[1348] 표제 화합물을 절차 P 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드를 사용하여 수득하였다. LC-MS m/z: 403.1 [M+1].

[1349] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1350] 실시예 78. 3'-((3R,6S)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드 (화합물 182)의 합성

[1351] 

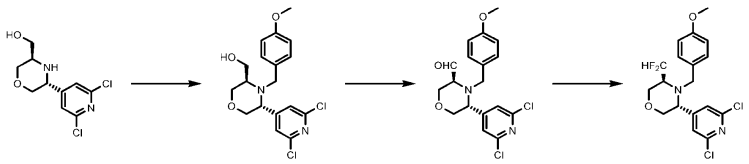
[1352] 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-메틸모르폴린은 1-아미노프로판-2-올을 사용하여 절차 H 및 절차 I과 유사한 방식으로 수득할 수 있다.

[1353] DCM (5 mL, 0.17 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-메틸모르폴린 (250 mg, 0.86 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.224 mL, 1.29 mmol, 1.5 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (116 mg, 1.29 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하였다. 혼합물을 SFC에 의해 분리하여 이 단일 비배정된 트랜스 거울상이성질체 25mg을 수득하였다.

[1354] 3'-((3R,6S)-4-아크릴로일-6-메틸모르폴린-3-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드를 절차 P 및 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드를 사용하여 수득하였다. LC-MS m/z: 403.1 [M+1].

[1355] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1356] 실시예 79. 5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (화합물 180)의 합성

[1357] 

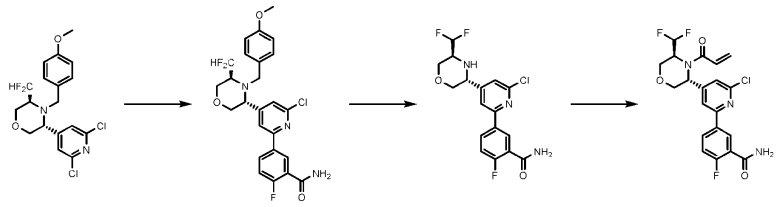
[1358] ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올을 절차 J로부터 수득하였다.

[1359] DMF (1 mL, 0.38 M) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 (100 mg, 0.38 mmol, 1 당량)의 용액에 4-메톡시벤질 클로라이드 (59.52 mg, 0.38 mmol, 1 당량) 및 NaI (40 mg, 1 당량)를 첨가한 다음, 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA=2/1)에 의해 정제하여 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올 (56 mg, 0.15 mmol, 38% 수율)을 수득하였다.

[1360] DCM (10 mL, 0.26 M) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올 (1 g, 2.61 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 DMP (2 당량, 2.2 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ (4 g)로 켄칭하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡

시벤질)모르폴린-3-카르브알데히드 (990 mg, 2.60 mmol, 99% 수율)를 수득하였다.

[1361] DCM (10 mL, 0.26 M) 중 (3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-카르브알데히드 (1 g, 2.62 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 DAST (2 당량, 844 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 (3R,5S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (400 mg, 0.99 mmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.



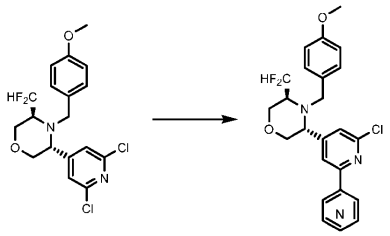
[1362]

[1363] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.12 M) 및 물 (0.4 mL, 0.12 M) 중 (3R,5S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (120 mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 용액에 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드 (78 mg, 0.29 mmol, 1 당량), K_2CO_3 (90 mg, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 당량, 30 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc= 1:1)에 의해 정제하여 5-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (70 mg, 0.14 mmol, 47% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1364] 트리플루오로아세트산 (2.5 mL, 0.06 M)을 5-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (80 mg, 0.15 mmol, 1 당량)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL)에 붓고, DCM (10 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:2)에 의해 정제하여 5-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (40 mg, 0.104 mmol, 66% 수율)를 수득하였다.

[1365] DCM (1 mL, 0.09 M) 중 5-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (35 mg, 0.09 mmol, 1 당량)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (16 mg, 0.18 mmol, 2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (11 mg, 0.09 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (1 mL)에 붓고, DCM (3 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:2)에 의해 정제하여 5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드 (27 mg, 0.058 mmol, 64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 440.0 [M+1].

[1366] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체



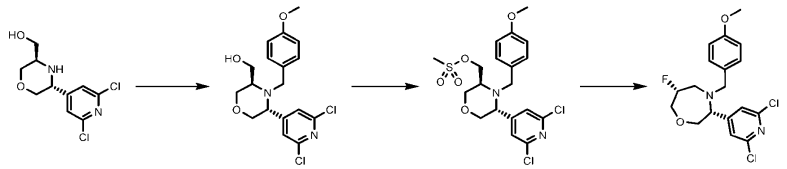
[1367]

[1368] 절차 T에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
180	5-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)-2-플루오로벤즈아미드	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드	440.0
202	1-((3R,5S)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-일)카르바메이트	396.0
223	6-(4-((3R,5S)-4-아크릴로일-5-(디플루오로메틸)모르폴린-3-일)-6-클로로피리딘-2-일)피리미딘-4-카르복스아미드	6-(트리메틸스타닐)피리미딘-4-카르복스아미드	424.2
201	1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(6-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-메틸-6-(트리메틸스타닐)피리미딘	395.1
203	1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-메틸-4-(트리메틸스타닐)피리미딘	396.1
194	1-((3R,5S)-3-(2-클로로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피리딘-4-일)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘	419.0

[1369]

[1370] 실시예 80. 1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 198)의 합성



[1371]

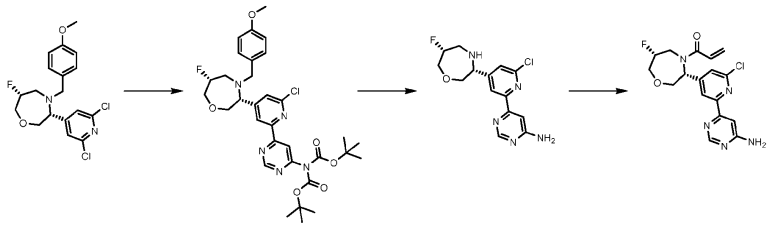
[1372] ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올을 절차 J로부터 수득하였다.

[1373] DMF (1 mL, 0.38 M) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)모르폴린-3-일)메탄올 (100 mg, 0.38 mmol, 1 당량)의 용액에 4-메톡시벤질 클로라이드 (59.52 mg, 0.38 mmol, 1 당량) 및 NaI (40 mg, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (5 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EA=2/1)에 의해 정제하여 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올 (56 mg, 0.146 mmol, 38% 수율)을 수득하였다.

[1374] DCM (5 mL, 0.21 M) 중 ((3R,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올 (450 mg, 1.05 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 4-(디메틸아미노)피리딘 (6.4 mg, 0.052 mmol, 0.05 당량) 및 트리에틸아민 (0.44 mL, 3.16 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. DCM (1 mL) 중 메틸술포닐 메탄술포네이트 (275 mg, 1.58 mmol, 1.5 당량)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)에 붓고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 ((3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메틸 메탄술포네이트 (437 mg, 0.87 mmol, 82% 수율)를 수득하였다.

[1375] t-BuOH (5 mL) 중 ((3S,5R)-5-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메틸 메탄술포네이트 (437 mg, 0.94 mmol, 1 당량)의 용액에 실온에서 플루오린화세슘 (1448 mg, 9.472 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (5 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸

아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의해 정제하여 (3R,6R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-4-(4-메톡시벤질)-1,4-옥사제판 및 (3R,5S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린의 분리할 수 없는 혼합물 400 mg을 수득하였다.



[1376]

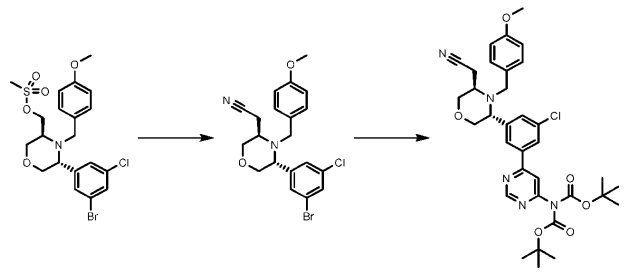
[1377] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.091 M) 중 (3R,6R)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-4-(4-메톡시벤질)-1,4-옥사제판 및 (3R,5S)-3-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-5-(플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린)의 혼합물 700 mg의 용액에 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(6-트리메틸스탄닐피리미딘-4-일)카르바메이트 (417 mg, 0.91 mmol, 1 당량), $Pd(PPh_3)_4$ (105 mg, 0.09 mmol, 0.1 당량) 및 염화리튬 (3.8 mg, 0.09 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르 : 에틸 아세테이트= 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(6-클로로-4-((3R,6R)-6-플루오로-4-(4-메톡시벤질)-1,4-옥사제판-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트 및 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트의 혼합물 300mg을 수득하였다.

[1378] tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(6-클로로-4-((3R,6R)-6-플루오로-4-(4-메톡시벤질)-1,4-옥사제판-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트 및 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(6-클로로-4-((3R,5S)-5-(플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-일)카르바메이트의 혼합물 300mg을 TFA (3 mL)에 녹인 다음, 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH를 9로 조정하고, 에틸 아세테이트 (10mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 TLC에 의해 정제하여 6-(6-클로로-4-((3R,6R)-6-플루오로-1,4-옥사제판-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 (50 mg, 0.15 mmol)을 수득하였다.

[1379] DCM (3 mL, 0.03 M) 중 수득한 6-(6-클로로-4-((3R,6R)-6-플루오로-1,4-옥사제판-3-일)피리딘-2-일)피리미딘-4-아민 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (11 mg, 0.12 mmol) 및 트리에틸아민 (39 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (EA:MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 1-((3R,6R)-3-(2-(6-아미노피리미딘-4-일)-6-클로로피리딘-4-일)-6-플루오로-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온 (16 mg, 0.042 mmol, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 378.1 [M+1].

[1380] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1381] 실시예 81. 2-((3R,5R)-4-아크릴로일-5-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)모르폴린-3-일)아세토니트릴 (화합물 204)의 합성



[1382]

[1383] ((3S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메틸 메탄술포네이트를 화합물 198의 합성

과 유사한 방식으로 수득하였다.

[1384] NaCN (210 mg, 4.28 mmol, 2.16 당량)을 실온에서 DMF (10 mL, 0.19 M) 중 ((3S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메틸 메탄술포네이트 (1000 mg, 1.98 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(20 mL*3)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 1/1)에 의해 정제하여 2-((3R,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)아세토니트릴 (660 mg, 1.51 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

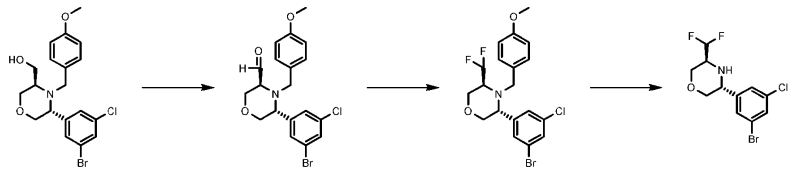
[1385] 1,4-디옥산 (8 mL, 2.15 M) 중 2-((3R,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)아세토니트릴 (7500 mg, 17.21 mmol, 1 당량)의 용액에 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(6-트리메틸스탄닐피리미딘-4-일)카르바메이트 (7885 mg, 17.212 mmol, 1 당량), $Pd(PPh_3)_4$ (1989 mg, 1.72 mmol, 0.1 당량) 및 염화리튬 (72 mg, 1.72 mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 KF (15 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0에서 0/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(3-클로로-5-((3R,5R)-5-(시아노메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-4-일)카르바메이트 (400 mg, 0.62 mmol, 4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1386] 표제 화합물을 화합물 198의 합성과 유사한 방식으로 tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-(3-클로로-5-((3R,5R)-5-(시아노메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)페닐)피리미딘-4-일)카르바메이트로부터 수득하였다. LC-MS m/z: 394.1 [M+1].

[1387] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1388] 실시예 82. 절차 U 및 1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 290)의 합성

[1389] 절차 U

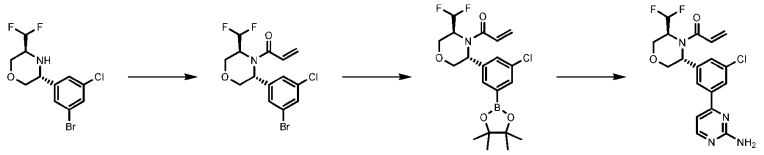
[1390] 

[1391] ((3R,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올을 화합물 198의 합성과 유사한 방식으로 수득하였다.

[1392] DCM (30 mL, 0.24 M) 중 ((3R,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-일)메탄올 (3.151 g, 7.38 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 데스-마르틴 퍼아이오디난 (4.698 g, 11.07 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% 수성 $Na_2S_2O_3$ (40 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (20mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 용액을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 (3S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-카르브알데히드 (3.61 g)를 수득하였다.

[1393] 0℃에서 DCM (30 mL, 0.283M) 중 (3S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-카르브알데히드 (3.606 g, 8.49 mmol, 1 당량)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (3.041 g, 16.98 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL)에 부는 다음, DCM (3x30 mL)으로 추출하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 93/7)에 의해 정제하여 (3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (1.57 g , 3.52 mmol, 41% 수율)을 수득하였다.

[1394] 트리플루오로아세트산 (16 mL, 0.22 M) 중 (3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)-4-(4-메톡시벤질)모르폴린 (1.571 g, 3.51 mmol, 1 당량)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴린 (1.92 g)을 갈색 고체로서 수득하였다.

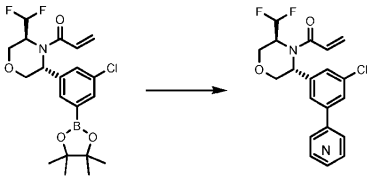
[1395] 

[1396] DCM (3 mL, 0.3 M) 중 (3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴린 (300 mg, 0.91 mmol, 1 당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (237.46 mg, 1.83 mmol, 2 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (108.09 mg, 1.19 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 염수 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (10 mL*3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EA=5:1)에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (177 mg, 0.46 mmol, 51% 수율)을 수득하였다.

[1397] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.23 M) 중 1-((3R,5S)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (176.7 mg, 0.46 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 실온에서 비스(피나콜레이토)디보론 (176.84 mg, 0.69 mmol, 1.5 당량), 아세트산칼륨 (115.08 mg, 1.1606 mmol, 2.5 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (33 mg, 0.046 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL*3)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 오일 200 mg을 수득하였다.

[1398] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.19 M) 중 1-((3R,5S)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (199 mg, 0.46 mmol)의 용액에 25℃에서 물 (0.40 mL, 0.2 M) 중 탄산칼륨 (160.77 mg, 1.16 mmol, 2.5 당량), 2-아미노-4-브로모피리미딘 (105.25 mg, 0.60 mmol, 1.3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (33.671 mg, 0.045 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (10 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (EA:MeOH=10:1)에 의해 정제하여 1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (38.6 mg, 0.097 mmol, 21% 수율)을 수득하였다. LC-MS m/z: 395.2 [M+1].

[1399] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1400] 

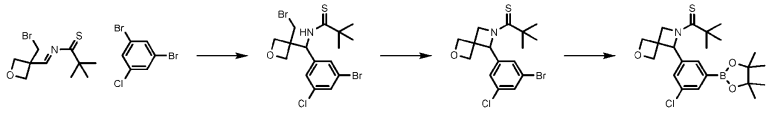
[1401] 절차 U에서의 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
290	1-((3R,5S)-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-아미노-4-브로모피리미딘	395.2
291	1-((3R,5S)-3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-(디플루오로메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘-5-아민	395.1

[1402]

[1403] 실시예 83. 1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로

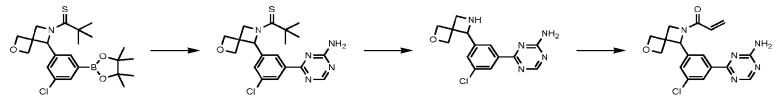
프-2-엔-1-온 (화합물 159)의 합성

[1404] 

[1405] i-Pr_2O (5 mL) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (195 mg, 0.72 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -70℃에서 n-부틸리튬 용액 (0.259 mL, 0.64 mmol, 0.9 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후, i-Pr_2O 1 mL 중 (NE)-N-[[3-(브로모메틸)옥세탄-3-일]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (203.55 mg, 0.7213 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, -70℃에서 교반하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트= 1:1)에 의해 정제하여 N-[(3-브로모-5-클로로-페닐)-[3-(브로모메틸)옥세탄-3-일]메틸]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (35 mg, 0.073 mmol, 10% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1406] THF (4 mL, 0.42 M) 중 N-[(3-브로모-5-클로로-페닐)-[3-(브로모메틸)옥세탄-3-일]메틸]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (796 mg, 1.68 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 포타슘 tert-부톡시드 (264 mg, 2.35 mmol, 1.4 당량)를 첨가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 510 mg을 수득하였다.

[1407] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.13 M) 중 7-(3-브로모-5-클로로-페닐)-6-tert-부틸술피닐-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (255 mg, 0.64 mmol, 1 당량)) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (197 mg, 0.77 mmol, 1.2 당량)의 용액에 N_2 하에 아세트산칼륨 (191 mg, 1.94 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (47 mg, 0.064 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (20 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 285 mg을 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

[1408] 

[1409] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.05 M) 및 물 (2 mL, 0.05 M) 중 6-tert-부틸술피닐-7-[3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (285 mg, 0.64 mmol, 1 당량) 및 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (101 mg, 0.77 mmol, 1.2 당량)의 용액에 탄산칼륨 (268 mg, 1.94 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (47 mg, 0.064 mmol, 0.10 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (50 mL)에 붓고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 TLC (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 4-[3-(6-tert-부틸술피닐-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-7-일)-5-클로로-페닐]-1,3,5-트리아진-2-아민 (255 mg, 0.625 mmol, 97% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1410] 트리플루오로아세트산 (3 mL, 0.20 M) 중 4-[3-(6-tert-부틸술피닐-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-7-일)-5-클로로-페닐]-1,3,5-트리아진-2-아민 (250 mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1411] DCM (5 mL, 0.12 M) 중 4-[3-클로로-5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-7-일)페닐]-1,3,5-트리아진-2-아민 (186 mg, 0.61 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (123 mg, 1.22 mmol, 2 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (16 mg, 0.18 mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 정제용 OBD C18 150*40mm*10um; 액체 상: [A-H_2O 중 10mM NH_4HCO_3; B-ACN]B%: 10%-40%, 8분])에 의해 정제하여 1-(5-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 (18 mg, 0.051 mmol, 8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의

절대 입체화학은 할당하지 않았다. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1412] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. 절대 입체화학은 할당하지 않았다. LC-MS m/z: 358.0 [M+1].

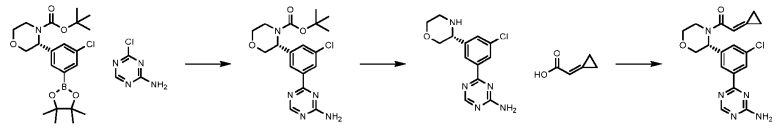
[1413] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1414] 실시예 84. 1-(5-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 168)의 합성

[1415] 표제 화합물을 4-브로모피리미딘-2-아민을 사용하여 화합물 159와 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 357.0 [M+1]. 표제 화합물의 절대 입체화학은 할당하지 않았다. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1416] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1417] 실시예 85. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-시클로프로필리덴에탄-1-온 (화합물 293)의 합성

[1418] 

[1419] tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 절차 B로부터 수득하였다.

[1420] 1,4-디옥산 (20 mL, 0.18 M) 및 물 (3 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.77 g, 4.17 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (0.817 g, 6.26 mmol, 1.5 당량), 탄산칼륨 (1.154 g, 8.35 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.302 g, 0.42 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL * 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다.

[1421] 디옥산 (2 mL) 중 4M HCl 중 tert-부틸 (R)-3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (90 mg, 0.23 mmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (67 mg, 0.23 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1422] DCM (5 mL, 0.04 M) 중 2-시클로프로필리덴아세트산 (33 mg, 0.34 mmol, 1.5 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 HATU (130 mg, 0.34 mmol, 1.5 당량) 및 트리에틸아민 (69 mg, 0.68 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, (R)-4-(3-클로로-5-(모르폴린-3-일)페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민 (67 mg, 0.23 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (5 mL * 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC(NH_4HCO_3)에 의해 정제하여 (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-시클로프로필리덴에탄-1-온 (8.9 mg, 0.024 mmol, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 372.1 [M+1].

[1423] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1424] 실시예 86. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-클로로프로프-2-엔-1-온 (화합물 294)의 합성

[1425] 표제 화합물을 2-클로로아크릴로일 클로라이드를 사용하여 화합물 293의 합성에 따라 수득하였다. LC-MS m/z: 380.2 [M+1].

[1426] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1427] 실시예 87. (R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-(트리플루오로메틸)프로프-2-엔-1-온 (화합물 295)의 합성

[1428] 표제 화합물을 2-(트리플루오로메틸)아크릴로일 클로라이드를 사용하여 화합물 293의 합성에 따라 수득하였다. LC-MS m/z: 414.1 [M+1].

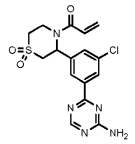
[1429] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1430] 실시예 88. ((R)-1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)모르폴리노)-2-플루오로프로프-2-엔-1-온 (화합물 297)의 합성

[1431] 표제 화합물을 2-플루오로아크릴산을 사용하여 화합물 293의 합성에 따라 수득하였다. LC-MS m/z: 364.1 [M+1].

[1432] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

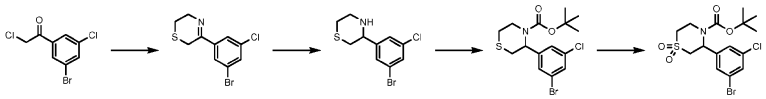
[1433] 실시예 89. 절차 W 및 화합물 205 및 206의 합성

[1434] 

[1435] Ent 1: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온

[1436] Ent 2: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온

[1437] 절차 W

[1438] 

[1439] 1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-클로로에탄-1-온을 화합물 282의 합성으로부터 수득하였다.

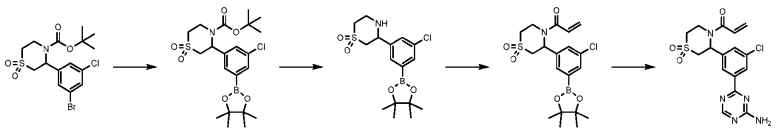
[1440] 1,4-디옥산 (200 mL, 0.14 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로페닐)-2-클로로에탄-1-온 (19.7 g, 73.52 mmol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 (300 mL, 0.14 M) 중 2-아미노에탄티올 (28.363 g, 367.63 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 10℃에서 분자체 (50 g)로 처리한 다음, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,4-티아진 (28.8 g)을 수득하였다.

[1441] 메탄올 (220 mL, 0.33 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로페닐)-3,6-디히드로-2H-1,4-티아진 (21.4 g, 73.63 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 0℃에서 수소화붕소나트륨 (27.99 g, 739.89 mmol, 10 당량)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (600 mL)에 붓고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린 (17.5 g)을 수득하였다.

[1442] DCM (160 mL, 0.31 M) 중 조 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린 (15.5 g, 52.97 mmol, 1 당량)의 용액에 피리딘 (8.379 g, 105.94 mmol, 2 당량), DMAP (1 당량, 542 mg) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (17.341 g, 79.45 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 42시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)에 붓고, DCM (100 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=25/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 (8.5 g, 21.64 mmol, 41% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1443] DCM (90 mL, 0.24 M) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 (8.5 g, 21.64 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 3-클로로퍼벤조산 (18.675 g, 86.57 mmol, 4 당량)을 첨가한 다음, 실온에서

16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 Na_2SO_3 (60 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 DCM (50 mL*2)으로 추출하고, 염수 (20 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=4/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (6.50 g, 15.3 mmol, 71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.



[1444]

[1445] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.23 M) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-5-클로로페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (1 g, 2.35 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 비스(피나콜레이토)디보론 (0.717 g, 2.82 mmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.171 g, 0.23 mmol, 0.1 당량) 및 아세트산칼륨 (0.577 g, 5.88 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (80 mL/분에서 석유 에테르 중 12% 에틸 아세테이트의 용리액 구배)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (860 mg, 1.82 mmol, 77% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1446] 1,4-디옥산 (10 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)티오모르폴린-4-카르복실레이트 1,1-디옥시드 (860 mg, 1.82 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 디옥산 중 4M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (660 mg, 1.78 mmol, 97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1447] DCM (6 mL, 0.3 M) 중 조 3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (677 mg, 1.82 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (0.507 mL, 3.64 mmol, 2 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (0.162 mL, 2.00 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, DCM (15 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (25% 에틸 아세테이트 75% 석유 에테르 구배, 80 mL/분)에 의해 정제하여 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (500 mg, 1.17 mmol, 65% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

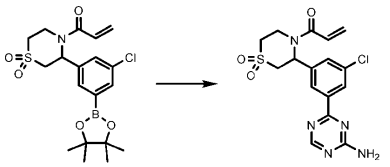
[1448] 1,4-디옥산 (5 mL, 0.13 M) 및 물 (1 mL, 0.13 M) 중 1-(3-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (335 mg, 0.78 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 (123 mg, 0.944 mmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2$ (56.9 mg, 0.078 mmol, 0.01 당량) 및 K_2CO_3 (271.9 mg, 1.96 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, EtOAc (15 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO2, EA:MeOH= 10:1)에 의해 정제하여 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (290 mg, 0.736 mmol, 94% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1449] 거울상이성질체를 분리하고, 절대 입체화학을 할당하지 않았다.

[1450] 거울상이성질체 1: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 또는 화합물 205. LC-MS m/z: 394.1 [M+1].

[1451] 거울상이성질체 2: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 또는 화합물 206. LC-MS m/z: 394.1 [M+1].

[1452] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1453] 

[1454] 절차 W에서의 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp.	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
205	Ent 1: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	394.1
206	Ent 2: 1-(3-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	394.1
209	1-(3-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4-아민	393.1
207	1-(3-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-5-아민	393.1
51	Ent 1: 1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-2-메틸피리미딘	393.0
50	Ent 2: 1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-2-메틸피리미딘	393.0
52	1-(3-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	4-브로모-6-메틸피리미딘	392.0
31	1-(3-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘	378.0
39	4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	4-브로모피리딘-2(1H)-온	393.1
29	4-(3-(4-아크릴로일-1,1-디옥시도티오모르폴린-3-일)-5-클로로페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온, 라세미	4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	407.2
32	1-(3-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온	5-아이오도-2-메틸-2H-테트라졸	382.0
28	1-(3-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온, 라세미, 추가의 환원 단계	2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란e	384.0

[1455]

[1456] 실시예 90. 1-(5-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-2,2-디메틸-1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-2-엔-1-온 (화합물 246)의 합성

[1457] 표제 화합물을 2-메틸-2-(메틸티오)프로판-1-아민을 사용하여 절차 W와 유사한 방식으로 제조할 수 있다. LC-MS m/z: 421.2 [M+1].

[1458] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

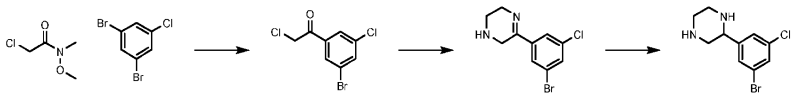
[1459] 실시예 91. 1-(6-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디옥시도-4-티아-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 249)의 합성

[1460] 표제 화합물을 (1-(메틸티오)시클로프로필)메탄아민을 사용하여 절차 W와 유사한 방식으로 제조할 수 있었다. LC-MS m/z: 421.2 [M+1].

[1461] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1462] 실시예 92. 절차 X 및 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 188)의 합성

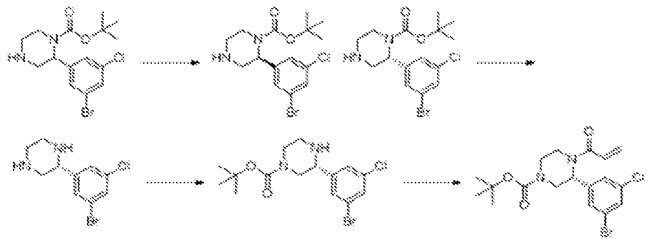
[1463] 절차 X

[1464] 

[1465] -78℃에서 i-Pr_2O (500 mL) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (50 g, 184.95 mmol)의 용액에 n-BuLi (75 mL, 1 당량)을 적가하였다. 생성된 황색 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-아세트아미드 (27985 mg, 203.44 mmol)를 반응 혼합물에 적가한 다음, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭한 다음, 물 (400 mL)에 부었다. 용액을 EtOAc (200 mL*2)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EtOAc = 10:1)에 의해 정제하여 1-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-클로로-에타논 (30 g, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1466] 1,4-디옥산 (75 mL, 0.20 M) 중 1-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-클로로-에타논 (5000 mg,18.6 mmol)의 용액에 0℃에서 1,4-디옥산 (15 mL, 0.21 M) 중 에틸렌 디아민 (5607 mg, 93.30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 분자체 (5 g)를 15℃에서 첨가하고, 반응물을 15℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 유기 층을 농축시켜 조 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피라진 (6 g)을 수득하였다.

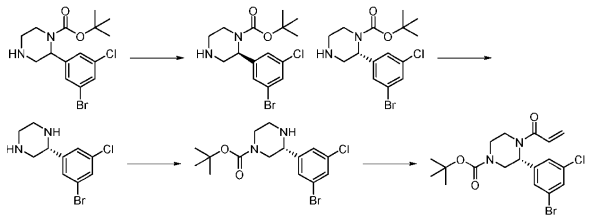
[1467] 0℃에서 메탄올 (300 mL, 0.36 M) 중 5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피라진 (30 g, 109.67 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (10 g)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 HCl (200 mL)로 켄칭하고, pH 5~6으로 조정한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진 (10g, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1468] 

[1469] DCM (150 mL, 0.24 M) 중 2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진 (10 g, 36.3 mmol)의 용액에 9H-플루오렌-9-일메틸 카르보노클로리데이트 (4.693 g, 18.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 유기 층을 농축시켜 조 생성물 10 g을 수득하였다.

[1470] DCM (200 mL, 0.2 M) 중 9H-플루오렌-9-일메틸 3-(3-브로모-5-클로로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (20 g, 40.17 mmol)의 용액에 4-(디메틸아미노)피리딘 (2.45 g, 20 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (13.15 g, 60.2 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 유기 층을 농축시켜 조 생성물 30 g을 수득하였다.

[1471] DCM (100 mL, 0.25 M) 중 O1-tert-부틸 O4-(9H-플루오렌-9-일메틸) 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (15 g, 25.1 mmol)의 혼합물에 피페리딘 (12.82 g, 150 mmol)을 20℃에서 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 53% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.



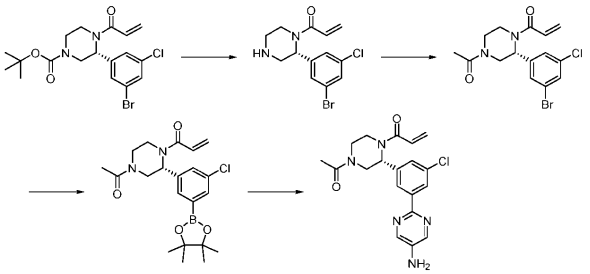
[1472]

[1473] 거울상이성질체를 SFC로 분리하여 tert-부틸 (S)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 (R)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트를 수득하였다. 절대 입체화학을 결정학에 의해 확립하였다.

[1474] 에틸 아세테이트 (20 mL, 0.33 M) 중 tert-부틸 (R)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (2500 mg, 6.65 mmol, 1 당량)의 용액에 EtOAc 중 HCl (30 mL)을 0℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공 하에 농축시켰다.

[1475] DCM (80 mL, 0.28 M) 중 (R)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진 디히드로클로라이드 (7800 mg, 22.38 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (6794 mg, 67.14 mmol, 3 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (4396 mg, 20.14 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (100 mL)에 붓고, EtOAc (80 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1에서 0/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (7.7 g, 20.49 mmol, 92% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1476] DCM (60 mL, 0.26 M) 중 tert-부틸 (R)-3-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 15.97 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (4.45 mL, 31.91 mmol, 2 당량) 및 아크릴로일 클로라이드 (1.734 g, 19.16 mmol, 1.2 당량)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하고, 40분 동안 교반하였다. 용액을 물 (150 mL)로 켄칭하고, DCM (150 mL*3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:0에서 1:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-아크릴로일-3-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (6.666 g, 15.51 mmol, 97% 수율)를 수득하였다.



[1477]

[1478] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-아크릴로일-3-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (4.26 g, 9.91 mmol, 1 당량)의 용액에 TFA (20 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (R)-1-(2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 수득하였다.

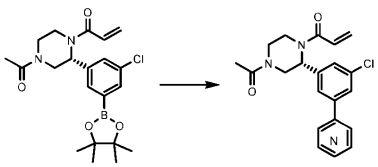
[1479] DCM (50 mL, 0.24 M) 중 (R)-1-(2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (4 g, 12.13 mmol, 1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (1.841 g, 18.20 mmol, 1.5 당량) 및 아세틸 클로라이드 (1.238 g, 15.77 mmol, 1.3 당량)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하고, 40분 동안 교반하였다. 용액을 물 (150 mL)로 켄칭하고, DCM (150 mL*3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (3.239 g, 8.71 mmol, 72% 수율)을 수득하였다.

[1480] 1,4-디옥산 (35 mL, 0.25 M) 중 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-브로모-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온

(3.239 g, 8.71 mmol, 1 당량)의 용액에 비스(피나콜레이토)디보론 (2.656 g, 10.46 mmol, 1.2 당량), 아세트산칼륨 (2.160 g, 21.79 mmol, 2.5 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.6308 g, 0.8717 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 17시간 동안 가열하였다. 용액을 물 (150 mL)로 켄칭하고, DCM (150 mL*3)으로 추출하였다. 유기 상을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2.285 g, 5.45 mmol, 63% 수율)을 수득하였다.

[1481] 1,4-디옥산 (2 mL, 0.2 M) 및 물 (0.5 mL) 중 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (50 mg, 0.11 mmol, 1 당량)의 용액에 2-브로모피리미딘-5-아민 (24 mg, 0.14 mmol, 1.2 당량), 탄산칼륨 (33 mg, 0.24 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (8.6 mg, 0.01 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에 80℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (5 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 10 mL 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1에서 0:1)에 의해 정제하여 (R)-1-(4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (8.0 mg, 0.02 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: 386.1 [M+1].

[1482] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

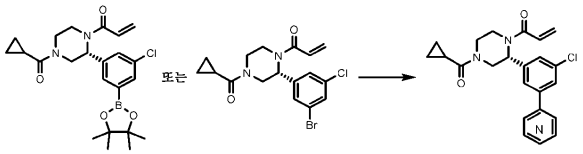


[1483]

[1484] 절차 X에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp	명칭	단계 2의 커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
188	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘-5-아민	386.1
17	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(피리미딘-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘	371.1
22	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	5-아이오도-2-메틸-2H-테트라졸	375.1
26	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-클로로-5-(테트라히드로-2H-피란-4-일)페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	3,6-디히드로-2H-피란-4-일트리플루오로메탄술포네이트 (추가의 환원 단계)	377.2
74	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	387.0
79	(R)-3'-(4-아세틸-1-아크릴로일피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	5-브로모-2-플루오로벤즈아미드	430.1
81	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	386.1
183	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘-4-아민	386.1
187	(R)-1-(4-아세틸-2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	6-브로모피리미딘-4-아민	386.1

[1485]

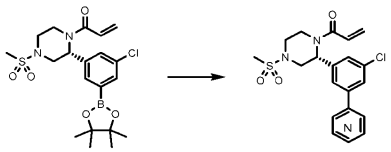


[1486]

[1487] (R)-1-(2-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 시클로프로판카르보닐 클로라이드를 사용하여 절차 X로부터 수득하였다. 절차 X와 유사한 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있었다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
195	(R)-3'-(1-아크릴로일-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-2-일)-5'-클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-카르복스아미드	2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드	456.1
196	(R)-1-(2-(3-(4-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2-클로로피리미딘-4-아민	412.1
197	(R)-1-(2-(3-(6-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	6-브로모피리미딘-4-아민	412.2
200	(R)-1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	2-브로모피리미딘-5-아민	412.1
185	(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	412.2

[1488]



[1489]

[1490] (R)-1-(2-(3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온을 술포닐 클로라이드를 사용하여 절차 X로부터 수득하였다. 절차 X와 유사한 적절한 커플링 파트너를 사용하여 표제 화합물을 수득할 수 있었다. 모든 화합물은 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp.	명칭	커플링 파트너	LC-MS m/z [M+1]
6	N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드	N-(3-브로모페닐)아세트아미드	463.1
15	(R)-4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2(1H)-온	4-브로모피리딘-2(1H)-온	422.1
16	(R)-1-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(메틸술포닐)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	1-(4-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-2-온	489.1
21	(R)-1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	5-아이오도-2-메틸-2H-테트라졸	411.1
123	(R)-1-(2-(3-(4-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4-클로로-1,3,5-트리아진-2-아민	423.1
124	(R)-1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온	4-브로모피리미딘-2-아민	422.1

[1491]

[1492] 실시예 93. (R)-3-(4-아크릴로일-3-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로판니트릴 (화합물 186)의 합성

[1493] 표제 화합물을 2-시아노아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물 81과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 411.1 [M+1].

[1494] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

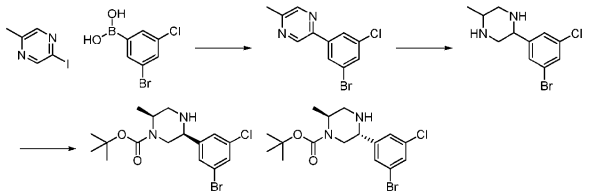
[1495] 실시예 94. (R)-N-(4-(3-(1-아크릴로일-4-(2-시아노아세틸)피페라진-2-일)-5-클로로페닐)피리미딘-2-일)-2-시아

노아세트아미드 (화합물 189)의 합성

[1496] 표제 화합물을 과량의 2-시아노아세틸 클로라이드를 사용하여 화합물 81과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 478.0 [M+1].

[1497] 입체화학: 공지된 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1498] 실시예 95. 1-((2S,5R)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 236)의 합성

[1499] 

[1500] 1,4-디옥산 (80 mL, 0.09 M), MeCN (80 mL, 0.09 M) 및 물 (40 mL, 0.09 M) 중 3-브로모-5-클로로페닐보론산 (4.3 g, 18.27 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 2-아이오도-5-메틸-피라진 (4021 mg, 18.27 mmol, 1 당량), 탄산칼륨 (6315 mg, 45.69 mmol, 2.5 당량) 및 Pd(dppf) (1326 mg, 1.82 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)에 붓고, EtOAc (150 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 100 mL/분에서 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-메틸-피라진 (4.36 g , 15.4 mmol , 84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1501] 톨루엔 (100 mL, 0.14 M) 중 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-메틸-피라진 (4.1 g, 14.46 mmol, 1 당량), 피나콜 보란 (9.252 g, 72.29 mmol, 5 당량) 및 N-페닐아닐린 (9.787 g, 57.8 mmol, 4 당량)의 용액에 실온에서 트리스(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)보란 (740.3 mg, 1.44 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 80 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 120 mL/분에서 100-70% 에틸 아세테이트/ MeOH 구배의 용리액)에 의해 정제하여 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-메틸-피페라진 (4.50 g, 12.4 mmol, 86% 수율)을 수득하였다.

[1502] DCM (15 mL, 0.23 M) 중 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-메틸-피페라진 (1000 mg, 3.45 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (349 mg, 3.45 mmol, 1 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (678 mg, 3.10 mmol, 0.9 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, DCM (20 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 12 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 60 mL/분에서 0-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 rac-(2S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.03 mmol, 30% 수율) 및 tert-부틸 rac-(2S,5S)-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트 (390 mg, 1.00 mmol, 29% 수율)를 수득하였다.

[1503] 표제 화합물을 절차 X에서 tert-부틸 rac-(2S,5S)-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC에 의해 분리하였다. LC-MS m/z: 400.1 [M+1].

[1504] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1505] 실시예 96. 1-((2S,5S)-4-아세틸-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 237)의 합성

[1506] 표제 화합물을 절차 X의 화합물 236의 합성으로부터 tert-부틸 rac-(2S,5R)-5-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다.

[1507] 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 400.1 [M+1].

[1508] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1509] 실시예 97. 1-((2S,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 243)의 합성

[1510] 표제 화합물을 시클로프로판카르보닐 클로라이드를 사용하여 화합물 236과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 426.3 [M+1].

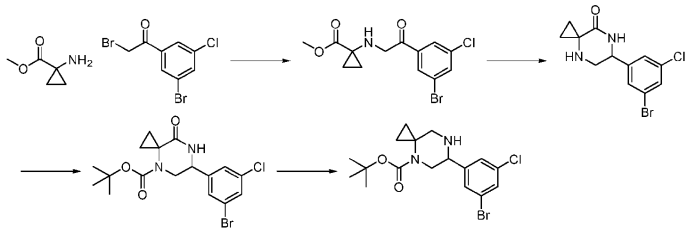
[1511] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1512] 실시예 98. 1-((2R,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-5-메틸피페라진-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 245)의 합성

[1513] 표제 화합물을 시클로프로판카르보닐 클로라이드를 사용하여 화합물 237과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 426.3 [M+1].

[1514] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1515] 실시예 99. 1-(6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-(시클로프로판카르보닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 260)의 합성

[1516] 

[1517] DMF (120 mL, 0.29 M) 중 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로-페닐)에타논 (10.853 g, 34.74 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$ (7.297 g, 86.85 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 천천히 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 메틸 1-아미노시클로프로판카르복실레이트 (4 g, 34.74 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 수성 NH_4Cl (800 mL)로 희석하고, EtOAc (150 mL * 3)로 추출하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1518] 메탄올 (100 mL, 0.14 M) 중 메틸 메틸 1-[[2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]아미노]시클로프로판카르복실레이트 (5 g, 14.42 mmol)의 용액에 N_2 하에 20℃에서 아세트산암모늄 (11.119 g, 144.26 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (1.813 g, 28.85 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 50℃로 16시간 동안 가열하였다. 용액을 H_2O (500 mL)로 희석하고, DCM (300 mL * 3)으로 추출하고, 염수 (1000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 MTBE (50 ml)로 희석하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시켜 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (160 mg, 0.50 mmol, 43% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1519] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-8-온 (2.4 g, 7.60 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.539 g, 15.20 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.157 g, 9.88 mmol)를 실온에서 N_2 하에 첨가한 다음, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (35 ml*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE: EtOAc=100:0에서 PE: EtOAc=80:20)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-8-옥소-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (3.05 g, 7.34 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1520] THF (40 mL, 0.18 M) 중 tert-부틸 6-(3-브로모-5-클로로-페닐)-8-옥소-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (3.05 g, 7.35 mmol)의 용액에 보란 디메틸술피드 (1.763 g, 22.01 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 천천히 적가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. MeOH (30 mL)를 0℃에서 적가한 다음, 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 tert-부틸 6-(3-브로모-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레

이트 (3.2g)를 수득하였으며, 이를 직접 정제 없이 사용하였다.

[1521] 표제 화합물을 절차 X에서 tert-부틸 6-(3-브로모-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC에 의해 분리하였다. LC-MS m/z: 412.0 [M+1].

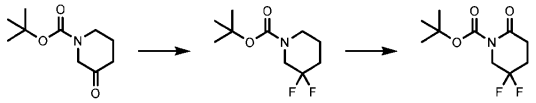
[1522] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1523] 실시예 100. 1-(4-아세틸-6-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 267)의 합성

[1524] 표제 화합물을 화합물 260과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 438.0 [M+1].

[1525] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1526] 실시예 101. 1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5,5-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 238)의 합성

[1527] 

[1528] -70℃에서 DCM (100 mL, 0.25 M) 중 tert-부틸 3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 25.09 mmol, 1 당량)의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (8.988 g, 50.18 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 19시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (200 mL)에 부는 다음, DCM (3x100 mL)으로 추출하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 5/95)에 의해 정제하여 tert-부틸 3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (3.36 g, 15.2 mmol, 61% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1529] 과아이오딘산나트륨 (5.367 g, 24.86 mmol, 5 당량)을 물 (40 mL, 0.045 M) 중에 용해시킨 후, $RuCl_3$ (0.355 g, 1.69 mmol, 0.34 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (70 mL, 0.04 M)에 녹였다. tert-부틸 3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1.1 g, 4.97 mmol, 1 당량)를 첨가한 다음, 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1에서 90/10)에 의해 정제하여 tert-부틸 5,5-디플루오로-2-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (858 mg, 3.65 mmol, 74% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1530] 표제 화합물을 절차 B에 의해 tert-부틸 5,5-디플루오로-2-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 379.2 [M+1].

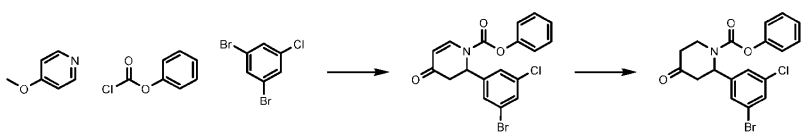
[1531] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1532] 실시예 102. 1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 239)의 합성

[1533] 표제 화합물을 절차 B에 의해 tert-부틸 2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 343.2 [M+1].

[1534] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1535] 실시예 103. 1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 247)의 합성

[1536] 

[1537] THF (15 mL, 0.25 M) 중 1,3-디브로모-5-클로로-벤젠 (1 g, 3.69 mmol, 1 당량)의 용액에 -23℃에서 리튬 이소프로필마그네슘클로라이드 LiCl (3.129 mL, 4.06 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고, N_2 하에 그 온도에서 30분 동안 교반하였다. 4-메톡시피리딘 (403.66 mg, 3.69 mmol, 1 당량) 및 페닐 클로로포르메이트 (579.14 mg, 3.69

mmol, 1 당량)를 -23℃에서 첨가한 다음, 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 HCl (15 mL)에 붓고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc (15 mL * 3)로 추출하고, 염수 (10 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 20 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 78 mL/분에서 21% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-2,3-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (955 mg, 2.35 mmol, 64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1538] 아세트산 (306 mL, 0.25 M) 중 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-2,3-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (30.625 g, 75.30 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 과립 아연 (51 g, 780.13 mmol, 10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과한 다음, $NaHCO_3$에 의해 pH=8-9로 조정하였다. 여과물을 포화 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH=8-9로 조정한 다음, EtOAc (500 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 220 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 150 mL/분에서 20-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (20.70 g, 50.7 mmol, 67% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

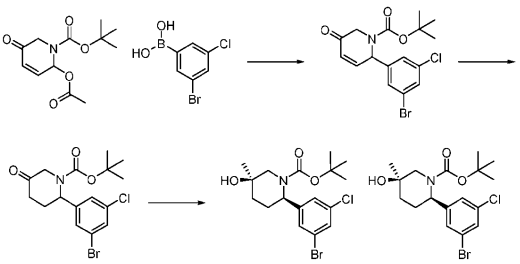
[1539] 표제 화합물을 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 화합물 238과 유사한 방식으로 수득하였다. LC-MS m/z: 379.3 [M+1]. 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1540] 화합물 247의 합성에서 적절한 커플링 파트너를 사용하여, 표제 화합물을 수득할 수 있다. 모든 화합물은 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체이다.

Cmp	명칭	LC-MS m/z [M+1]
247	1-(2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	379.3
281	1-(2-(3-클로로-5-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-on	378.2
284	1-(2-(3-(2-아미노피리미딘-4-일)-5-클로로페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	379.2
285	1-(2-(3-클로로-5-(6-메틸피리미딘-4-일)페닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	378.2

[1541]

[1542] 실시예 104. 1-((2R,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 & 1-((2R,5S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 257 및 273)의 합성



[1543]

[1544] 톨루엔 (30 mL, 0.49 M) 중 tert-부틸 2-아세톡시-5-옥소-2,6-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (3.8 g, 14.88 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 25℃에서 3-브로모-5-클로로페닐보론산 (7004.6 mg, 29.77 mmol, 2 당량), 탄산칼륨 (4114.8 mg, 29.77 mmol, 2 당량) 및 아세트산팔라듐 (II) (334.21 mg, 1.48 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)에 붓고, EtOAc (150 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 40 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 20-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-옥소-2,6-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (1.70 g, 4.40 mmol, 30% 수율)를 수득하였다.

[1545] THF (15 mL, 0.13 M) 및 tert-부탄올 (15 mL, 0.13 M) 중 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-옥소-2,6-디히드로피리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.87 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 트리스(트리페닐포스핀)

로듐(I) 클로라이드 (358.92 mg, 0.38 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 35℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)에 붓고, EtOAc (25 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코®; 25 g 세파플래쉬® 실리카 플래쉬 칼럼, 80 mL/분에서 20-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.30 g, 3.34 mmol, 86% 수율)를 수득하였다.

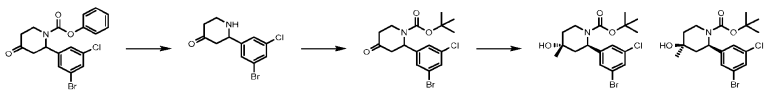
[1546] i-Pr_2O (3 mL) 중 메틸마그네슘 브로마이드 (0.247 mL, 0.74 mmol, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.49 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 용액을 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 1 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-히드록시-5-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트 및 tert-부틸 rac-(2S,5R)-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-히드록시-5-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1547] 1-((2R,5R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 절차 B 및 tert-부틸 rac-(2S,5R)-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-히드록시-5-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 373.2 [M+1].

[1548] 1-((2R,5S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-5-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 절차 B 및 1 tert-부틸 rac-(2R,5R)-2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-5-히드록시-5-메틸-피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 373.2 [M+1].

[1549] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1550] 실시예 105. 1-((2R,4R)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 & 1-((2S,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 264 및 265)의 합성

[1551] 

[1552] 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트를 화합물 247의 합성으로부터 수득하였다.

[1553] MeCN (80 mL, 0.12 M) 및 물 (80 mL, 0.12 M) 중 페닐 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (8 g, 19.57 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 수산화리튬 1수화물 (7.392 g, 176.18 mmol, 9 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 50℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, EtOAc (100 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL * 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 황색 오일로서 수득하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1554] DCM (100 mL, 0.4 M) 중 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)피페리딘-4-온 (10.64 g, 36.87 mmol, 1 당량)의 용액에 25℃에서 트리에틸아민 (3.731 g, 36.87 mmol, 1 당량) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (8.047 g, 36.87 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고, DCM (40 mL * 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:0에서 40:60)에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (5.87 g, 15.1 mmol, 41% 수율)를 수득하였다.

[1555] THF (10 mL, 0.25 M) 중 tert-부틸 2-(3-브로모-5-클로로-페닐)-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.57 mmol)의 용액에 N_2 하에 메틸마그네슘 브로마이드 (5.145 mL, 15.436 mmol, 6 당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (40 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 물, 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 14/86)에 의해 정제하여 라세미 tert-부틸 (2R,4R)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 및 라세미 tert-부틸 (2R,4S)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1556] 표제 화합물을 절차 B를 사용하여 tert-부틸 (2R,4R)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트로 출발하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 373.2 [M+1] 및 LC-MS m/z: 373.2 [M+1].

[1557] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1558] 실시예 106. 1-((2R,4S)-2-(3-(5-아미노피리미딘-2-일)-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화합물 266)의 합성

[1559] 표제 화합물을 절차 B를 사용하여 화합물 264 및 265의 합성으로부터 라세미 tert-부틸 (2R,4S)-2-(3-브로모-5-클로로페닐)-4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-카르복실레이트로 출발하여 수득하였다. 거울상이성질체를 SFC로 분리하였다. LC-MS m/z: 373.2 [M+1].

[1560] 입체화학: 미지의 절대 배위의 단일 거울상이성질체.

[1561] 실시예 107. Nrf2 TMT 측정

[1562] KEAP1_C151에 대한 시험관내 TE_{50} 값은 MDA-MB-468 유방암 세포로부터 생성된 세포 용해물 500 μg을 DMSO 또는 화합물로 실온에서 1시간 동안 처리한 다음, (DMSO 중) 200 μM IA-DTB를 실온에서 1시간 동안 첨가함으로써 수득하였다. 이어서, 샘플을 8x 빙냉 아세토니트릴의 첨가에 의해 침전시키고, -80℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 단백질을 원심분리 (4,200 RPM, 45분, 4℃)에 의해 펠릿화하였다. 펠릿화된 물질을 9M 우레아, 50 mM 중탄산암모늄 중에 재현탁시키고, 단백질을 환원시키고, DTT 및 아이오도아세트아미드 (각각 10 및 30 mM)의 첨가에 의해 알킬화시켰다. 환원 및 알킬화 후에, 샘플을 2M 우레아 (제바(Zeba) 회전 탈염 플레이트, 써모 피셔(Thermo Fisher))로 교환하고, 트립신으로 소화시켰다. IA-DTB 표지된 펩티드를 스트렙타비딘 아가로스 수지로 단리하였다. 풍부화된 펩티드를 50% 아세토니트릴 (ACN) 0.1% 포름산 (FA)의 첨가에 의해 용리시키고, 스피드백 진공 농축기에서 건조시켰다.

[1563] 건조된 펩티드를 0.2 M EPPS pH 8.5 중에 재현탁시키고, 실온에서 2시간 동안 6.5 μL의 11-플렉스 탠덤 질량 태그 (TMT) (건조 ACN 중 8.3 μg/μL)로 처리하였다. 반응물을 5% 히드록실아민 6.5 μL의 첨가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 샘플을 합하고, 바이오타지 에볼루트(Evolute) 익스프레스 ABN 플레이트 (600-0010-PX01) 상에서 탈염시켰다.

[1564] 표적화된 TMT. 표적화된 TMT 측정은 얼티메이트(UltiMate) 3000 시리즈 급속 분리 LC 시스템 및 오토샘플러 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific) 디오넥스(Dionex))에 결합된 오비트랩 루모스(Lumos) 트리브리드 (Tribrid) 질량 분광계 (써모 사이언티픽)를 사용하여 수집하였다. 아클라임(Acclaim) 펩맵(PepMap) 100 (써모 164535) 로딩 칼럼을 사용한 맞춤형 C18 모세관 분석 칼럼 (75-μm 내경 융합 실리카, 아클라임 펩맵 C18 수지로 패킹됨 (써모 사이언티픽))에 펩티드를 용리시키고, 1.0 μl $분^{-1}$의 유량으로 분리하였다. KEAP1 C151 (C(+324.2)VLHVMNGAVMYQIDSVVR, +3 전하 상태)을 함유하는 펩티드를 표적화하는 특이적 MS3-기반 TMT 방법을 사용하여 데이터를 획득하였으며, 여기서 MS2 펩티드 단편화는 펩티드 전구체 이온의 검출 시 촉발된다. 이어서, 후속 MS3 분석은, 동기적 전구체 선택을 사용하여 단편화를 위해 단리된 사전-선택된 펩티드 단편 이온을 사용하여 수행하였다. RAW 파일을 MZXML 포맷으로 전환시키고, 매스파이크(MassPike) 소프트웨어 패키지를 사용하여 SEQUEST 알고리즘으로 검색하였다. TMT 정량화는 대조군 채널에 대해 적어도 10개의 합산된 신호-대-잡음을 필요로 하는 필터로 수행하였다. 정량화된 신호를 R의 drc 패키지를 사용한 용량 반응 곡선-피팅 및 IC_{50} 계산에 사용하였다.

[1565] 실시예 108. Nrf2 길항작용 검정

[1566] NRF2는 프로모터 영역인 항산화 반응 요소 (ARE)에 결합하여, 다중 유전자의 발현을 개시한다. ARE 루시페라제 리포터 검정은 리포터 유전자로서 루시페라제를 사용하여 리간드가 표적 유전자의 발현을 활성화하거나 또는 억제시킬 수 있는지를 시험하는 데 사용된다.

[1567] KYSE-70은 아미노산 위치 W24C에서 Nrf2 돌연변이를 갖는 식도 편평 세포 암종 세포주이다. 이 돌연변이는 KEAP1을 포함하는 E3 리가제 및 Nrf2 사이의 친화도를 저하시켜, 새로운 Nrf2의 합성 속도가 Nrf2의 E3의 분해

속도보다 더 빠른 상태를 유발하여, "Nrf2 고" 상태를 가져온다. KYSE-70 세포에서, 유전자는 루시페라제의 발현을 촉발하는 ARE 바로 후에 삽입된다. 본래 "NRF2 고 상태"를 갖는 이 변형된 KYSE70 세포주에서 NRF2 길항제가 없으면, 루시페라제가 발현되고, 신호가 관찰된다.

[1568] Nrf2 길항제는 KEAP1의 C151에 결합하고, E3을 안정화시켜 Nrf2의 분해 속도를 증가시킨다. Nrf2의 분해 증가는 루시페라제를 보다 적게 발현시키고, 따라서 신호는 보다 덜 강하게 된다.

[1569] IC_{50}은 용량-반응 곡선 및 Imax로부터 생성된다. 양의 Imax는 Nrf2 길항작용에 상응한다. Imax > 90%는 생체 내 종양 성장 억제와 상관관계가 있다. Imax > 50%인 화합물이 본 명세서에 포함되었다.

[1570] 본원에 개시된 예시적인 화합물에 대한 대표적인 데이터는 표 2에 제시된다.

[1571] 표 2. 본 개시내용의 대표적인 화합물에 대한 데이터.

[1572]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
1	0.41	56
2	0.0107	52
5	0.13	70
6	0.0026	58
7	5.26	55
8	0.055	53
9	0.0605	76
10	0.0228	79
11	0.067	79
12	0.0039	68
13	0.05	72
14	0.1442	55
15	0.022	57
16	0.0022	62
17	0.0963	65
18	0.01	69
19	0.033	84
20		67
21		54
22		64
23		55

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
24		73
25	0.0584	86
26	0.088	56
28	0.15	50
29	0.33	62
30		72
31	0.036	66
32	0.063	52
33	0.12	82
34	0.018	83
35	0.0178	89
36	0.11	69
37	0.022	85
38	0.027	89
39	0.049	66
40	0.04	93
41	0.2	68
42	0.037	79
43	0.025	87
44	0.0157	93
45	0.089	83
46	0.14	84

[1573]

[1574]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
47	0.02	74
48	0.066	85
49	0.042	91
50	0.5735	86
51	0.237	89
52	0.1739	80
53	0.066	55
54	0.049	70
55	0.022	93
56		74
57	100	84
58	0.0305	95
59		81
60	0.058	70
61	0.0513	89
62	0.22	55
63	0.0033	63
64	0.001	75
65	0.024	88
66	0.023	93
67	0.019	73
68	0.09	72

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
69	0.0884	82
70	0.054	81
71	0.03	78
72	0.027	80
73	0.056	74
74	0.022	89
75	0.016	92
76	0.024	90
77	0.086	82
78	0.018	78
79	0.018	85
80	0.29	94
81	0.012	85
82	<0.01	77
83	0.089	86
84	0.047	93
85	0.036	89
86	0.0073	83
87	0.01	81
88	0.014	85
89	0.036	73
90	0.12	81

[1575]

[1576]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
91	0.011	82
92	0.023	94
93	0.04	91
94	0.016	87
95	0.025	94
96	0.02	94
97	0.023	86
98	0.026	76
99		82
100	0.14	78
101	0.024	87
102	0.0432	92
103	0.017	85
104	0.045	91
105	0.036	92
106	0.037	67
107	0.018	92
108		70
109		91
110		93
111		90
112		95

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
113		94
114		87
115		74
116		84
117		84
118		63
119		96
120	0.11	77
121	0.026	82
122	0.011	88
123	0.013	73
124	0.018	72
125	<0.0064	91
126	0.05	72
127	0.039	92
128	0.12	70
129	0.079	84
130	0.094	89
131	0.3	91
132	<0.0064	78
133	0.072	85
134	0.063	85

[1577]

[1578]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
135	0.01	83
136	0.052	81
137	0.025	92
138	0.041	75
139	0.074	90
140		72
141		89
142		81
143	0.77	56
144	0.083	86
145	0.011	90
146	181.9	71
147	0.18	74
148	0.051	93
149	0.015	95
150	0.031	97
151		81
152		78
153		94
155	0.067	94
156	0.105	94
157	0.012	81

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
158	2.72	71
159	0.32	63
160		91
161	0.87	83
162	0.6	80
163	0.61	72
164	0.44	85
165	0.33	53
166	0.53	50
167	2.89	87
168	0.12	74
169	0.07	82
170	1.67	81
171	0.35	72
172	0.02	71
173	<0.0064	86
174	0.076	51
175	0.032	92
177	0.15	87
178	0.03	93
179	0.19	92
180	0.0073	90

[1579]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
181		66
182	0.016	89
183	0.027	87
184		72
185		94
186		83
187	0.12	71
188	0.018	86
189		79
190	0.0066	75
191	0.012	93
192	6.71	64
193	0.097	91
194		84
195		90
196		90
197		87
198		93
199		92
200		91
201		93
202		94

[1580]

[1581]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
203	0.011	87
204	0.011	86
205	0.034	92
206	0.52	55
207	0.045	90
208	0.033	94
209	0.082	93
210	0.38	55
211	0.085	57
212	0.069	90
213	0.47	75
214	0.1	93
215	0.35	65
216	0.14	86
217	0.03	78
218	0.016	92
219		81
220	0.049	73
221	0.28	78
222	0.33	85
223	0.0035	94
224	0.17	90

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
226	0.2	85
227	0.095	90
228	0.13	79
229	0.56	92
230	0.82	51
231	0.32	55
232	0.14	84
233	0.66	83
234	0.22	89
235	0.11	86
236	0.025	87
237	0.14	50
238	0.034	82
239	0.22	83
240	0.15	61
241	0.17	87
242	0.25	59
243	0.022	88
244	0.15	81
245	0.09	53
246	0.043	90
247	0.016	91

[1582]

[1583]

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
248	0.01	89
249	0.0053	89
250	0.036	92
251	0.017	93
253	0.05	93
254	0.086	92
255	0.05	93
256	0.086	63
257	0.077	83
258	0.016	93
259	0.14	93
260	0.02	88
261	0.019	95
263	0.019	93
264	0.16	86
265	11.16	51
266	0.32	90
267	0.01	94
268	0.49	53
269	0.95	72
271	0.059	93
273	1.36	88

No.	KEAP1_C151 TE_{50} (μM)	KYSE70 세포 ARE 루시페라제 I_{max} (%)
278	0.0061	87
279	0.045	92
280	0.032	90
281	0.061	84
282	0.051	78
283	0.018	94
284	0.083	94
285	0.022	83
286	0.032	96
287	0.11	96
289	<0.0064	95
290	0.015	93
291	<0.0064	93
293	0.031	54
294	1.38	91
295	0.20	88
296	0.036	96
297	-	58
298	0.032	94

[1584]

[1585] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 본 출원의 취지 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.