



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월21일

(11) 등록번호 10-2785576

(24) 등록일자 2025년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7029626(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년01월12일

심사청구일자 2023년08월30일

(85) 번역문제출일자 2023년08월30일

(65) 공개번호 10-2023-0129622

(43) 공개일자 2023년09월08일

(62) 원출원 특허 10-2022-7014075
원출원일자(국제) 2015년01월12일

심사청구일자 2022년05월25일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/050217

(87) 국제공개번호 WO 2015/104688

국제공개일자 2015년07월16일

(30) 우선권주장

158/CHE/2014 2014년01월13일 인도(IN)

3000/CHE/2014 2014년06월20일 인도(IN)

(56) 선행기술조사문헌

KR102392684 B1*

(뒷면에 계속)

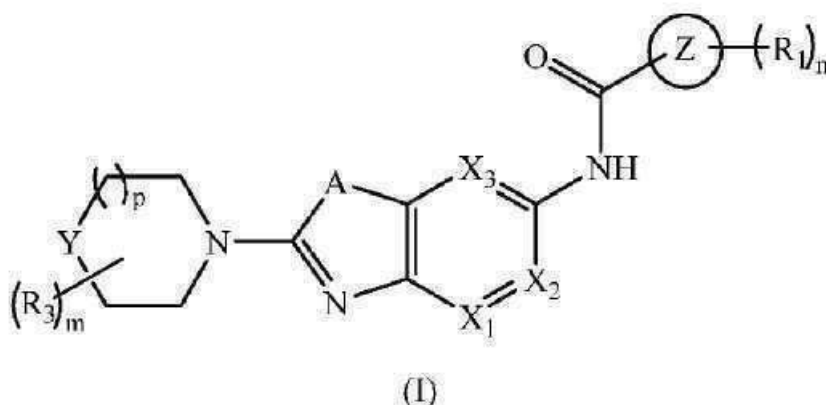
전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 IRAK4 억제제로서의 바이시클릭 헤테로시클릭 유도체

(57) 요약

본 발명은 키나제 억제제, 특히 IRAK4 억제제로서 치료학적으로 유용한 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릭 키나제 효소 억제제 화합물 및 질환 또는 장애, 특히 키나제 효소, 특히 IRAK4 효소에 의해 매개되는 질환 또는 장애에의 사용에 있어서 치료 및 예방에 유용한 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.



여기서, A, Y, Z, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, m, n 및 p는 본원 명세서에 설명된 제시된 의미를 갖는다.

본 발명은 또한 적어도 하나의 화학식(I)의 화합물, 이를 위한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

(56) 선행기술조사문헌

W02013042137 A1

W02008030584 A2

JP2013544256 A

JP2010502716 A

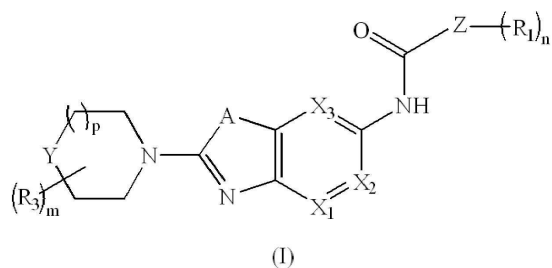
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 혈액암의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물:



여기서, X₁ 및 X₃는 독립적으로 CH 또는 N이고; X₂는 CR₂ 또는 N이고; 단, 상기 X₁, X₂, 또는 X₃ 중 하나만 N이고;

A는 O 또는 S이고;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 -NR_aR_b이고;

R₂는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

R₃은, 각 경우에, 알킬 또는 히드록실이고;

R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 또는 헤테로시클릴이고;

m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고; 및

p는 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노알킬, 할로, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

R₂는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고;

m은 0이고; 및

n은 1인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

R_1 은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

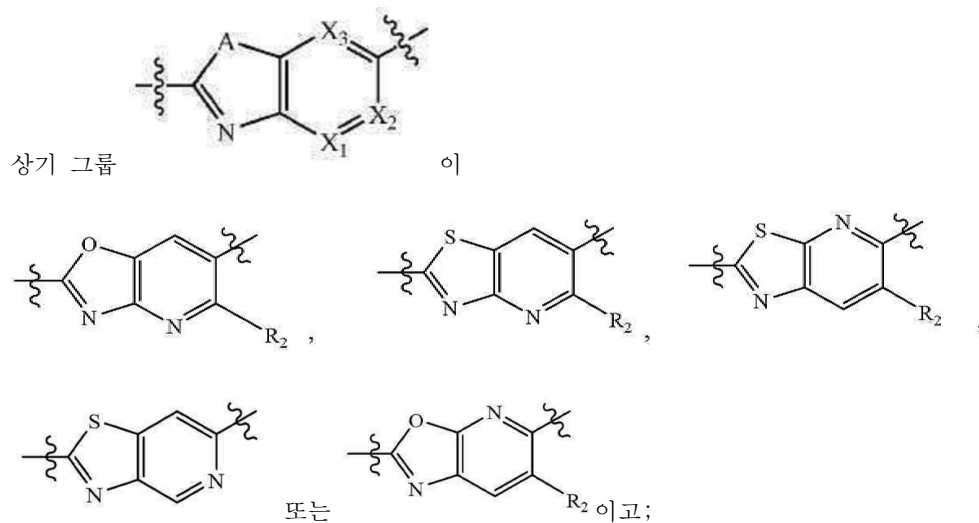
R_2 는 수소, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고; 및

p는 0 또는 1인, 약제학적 조성물.

청구항 5

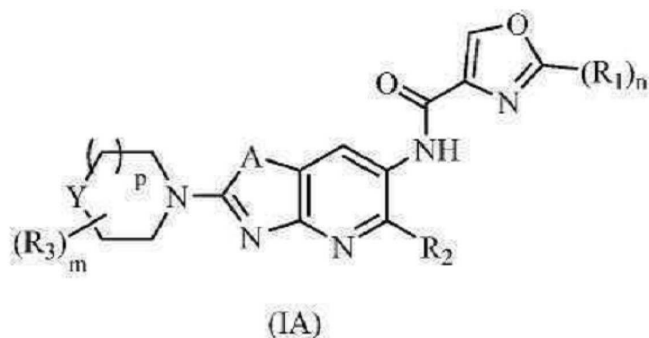
제1항에 있어서,



여기서, R_2 는 제1항에서 정의된 바와 같은, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식(IA) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체로 표현되는, 약제학적 조성물:



여기서, A, Y, R₁, R₂, R₃, m, p 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 7

제6항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노알킬, 할로, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

R₂는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고;

m은 0이고; 및

n은 1인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

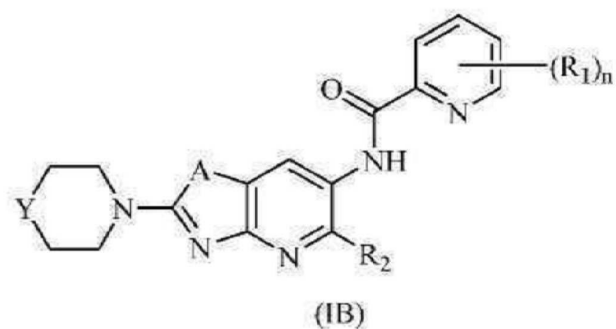
R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

R₂는 수소, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 치환기는 아미노, 할로 또는 히드록실이고; 및

m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식(II) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체로 표현되는 약제학적 조성물:



여기서, A, Y, R₁, R₂, 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 10

제9항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

Y는 -CH₂- 또는 O이고;

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노알킬, 할로, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고;

R₂는 수소, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고; 및

n은 1인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

A는 O 또는 S이고;

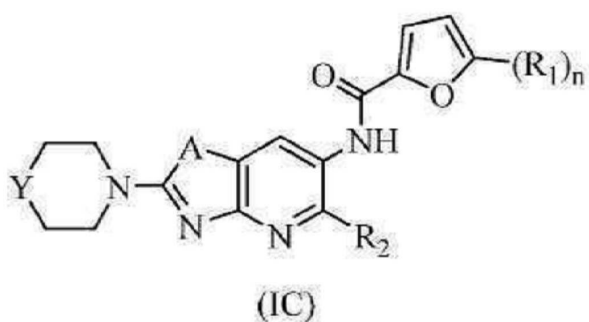
Y는 -CH₂- 또는 O이고;

R₁은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 헤테로시클릴이고; 및

R₂는 수소, 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 -NR_aR_b이고; 여기서 치환기는 아미노, 할로 또는 히드록실인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식(IC) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체로 표현되는 약제학적 조성물:



여기서, A, Y, R₁, R₂, 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 13

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제학적 조성물:

1. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
2. 6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드 히드로클로라이드;
3. N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
4. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드;
5. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
6. N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
7. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
8. 6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
9. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
10. 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
11. (S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
12. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
13. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
14. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
15. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
16. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
17. N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
18. 3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
19. 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
20. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
21. N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
22. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
23. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
24. N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
25. N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- 26.

- N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
27. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
28. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
29. 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
30. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
31. 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
32. 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
33. 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
34. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
35. 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
36. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
37. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
38. (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
39. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
40. (R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
41. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
42. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
43. (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
44. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
45. (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
46. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;
47. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
48. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-

4-카르복사미드 히드로클로라이드;

49. N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

50. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드;

51. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

52. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

53. N-2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

54. 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

55. 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

56. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

57. 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

58. 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

59. (S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

60. 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

61. 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

62. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

63. (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

64. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;

65. (S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;

66. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

67. (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

68. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

69. N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

70. (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사

졸-4-카르복사미드;

71. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
72. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드;
73. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;
74. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아미드;
75. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
76. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
77. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
78. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
79. (S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드;
80. N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
81. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
82. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
83. (S)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
84. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
85. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
86. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
87. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
88. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
89. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
90. 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
91. N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복

사미드;

92. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
93. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
94. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드
95. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
96. (S)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
97. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
98. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
99. N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
100. N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
101. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
102. N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
103. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
104. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
105. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
106. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
107. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
108. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
109. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
110. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
111. 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
112. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르

복사미드;

113. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

114. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

115. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;

116. N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

117. N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

118. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

119. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

120. (S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

121. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

122. N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

123. N-(5-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

124. N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

125. 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

126. N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

127. 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;

128. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

129. 5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-3-카르복사미드 히드로클로라이드;

130. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

131. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

132. N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

133. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
134. N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드; 및
135. N-(5-(2-히드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드.

청구항 14

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



청구항 15

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



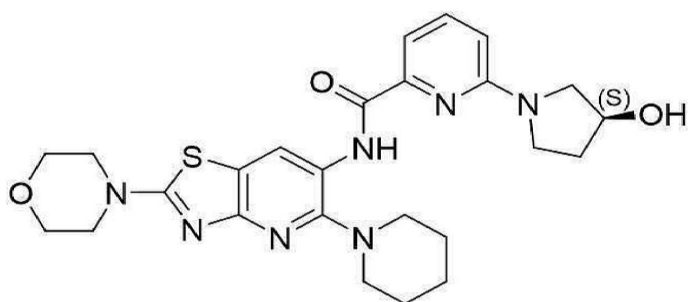
청구항 16

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



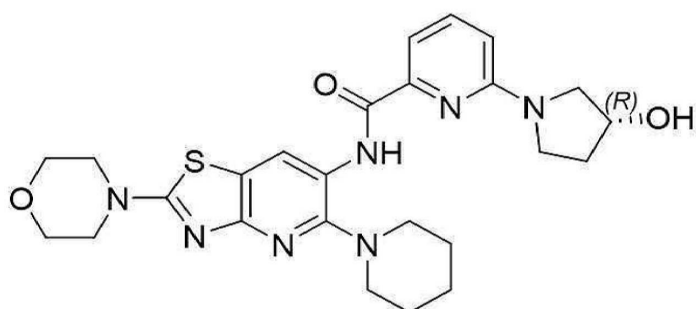
청구항 17

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



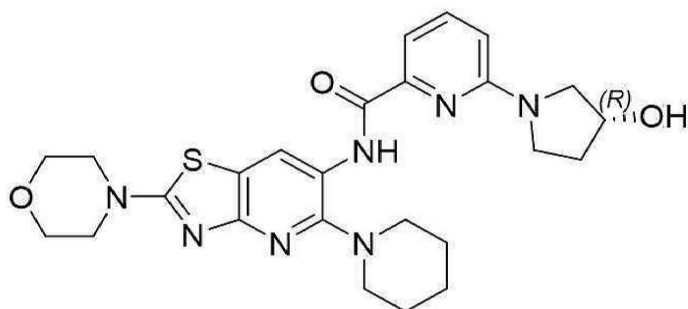
청구항 18

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



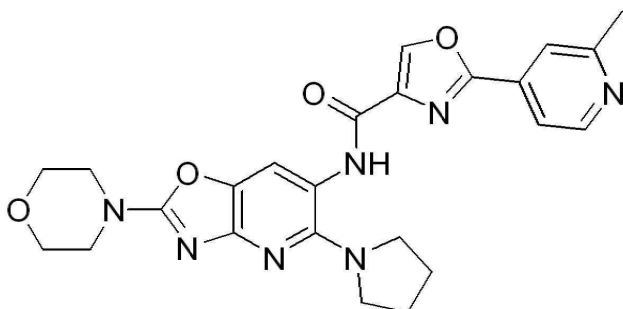
청구항 19

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



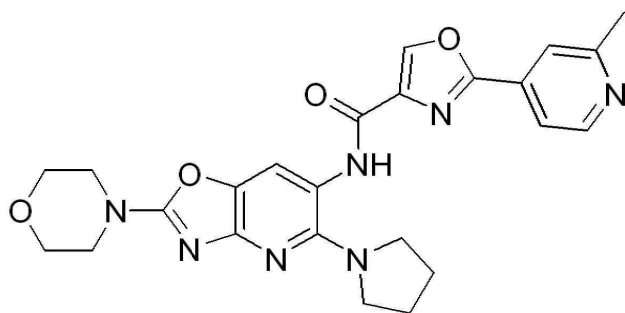
청구항 20

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



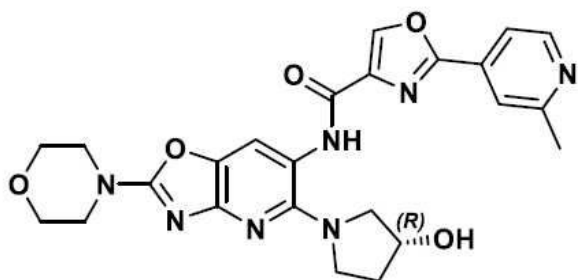
청구항 21

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



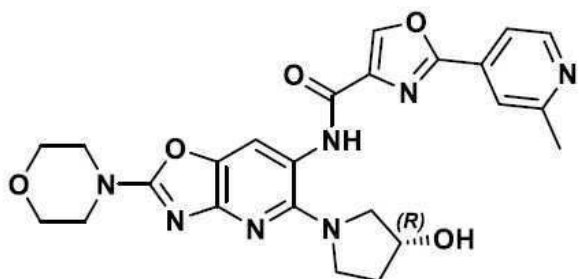
청구항 22

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



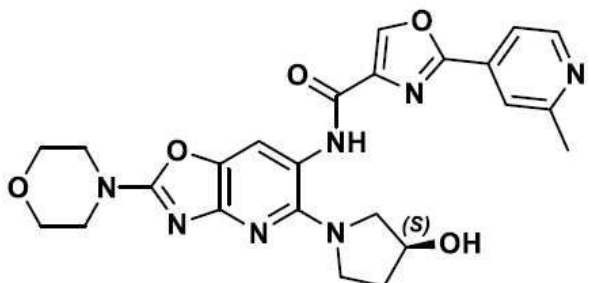
청구항 23

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



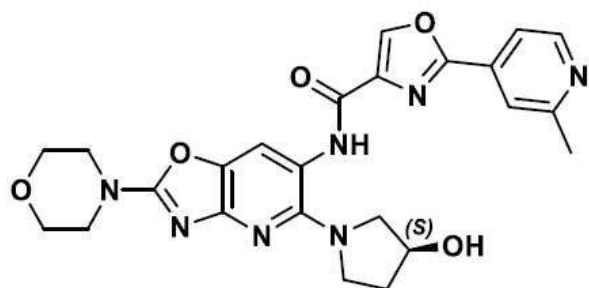
청구항 24

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



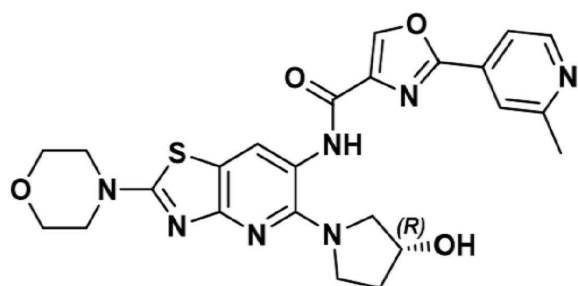
청구항 25

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



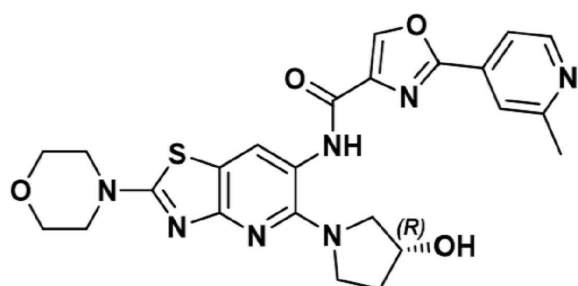
청구항 26

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



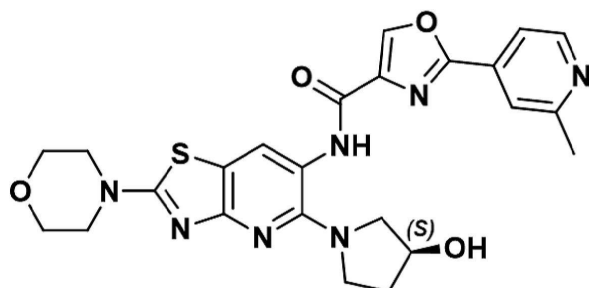
청구항 27

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



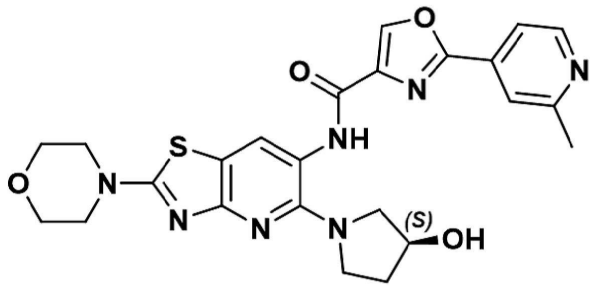
청구항 28

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물인 약제학적 조성물:



청구항 29

제1항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염인 약제학적 조성물:



청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 1월 13일에 출원된 인도 가출원번호 제158/CHE/2014호 및 2014년 6월 20일에 출원된 인도 가

출원번호 제3000/CHE/2014호를 기초로 우선권 주장하며, 그 전체 내용이 본원에 참조로 인용된다.

[0002] 본 발명은 인터루킨-1 수용체 관련 키나제 (IRAK) 및 더욱 구체적으로는 IRAK-4의 기능을 조절하는 화합물에 관련된 염증성 질환 및 암의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 IRAK-4와 관련된 질환의 치료에 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0003] 인터루킨-1(IL-1) 수용체 관련 키나제-4(IRAK-4)는 Toll/IL-1 수용체(TIR)에 의한 신호 형질도입에서 필수 역할을 하는 세린/트레오닌 키나제 효소이다. 다양한 IRAK 효소는 인터루킨-1 수용체(IL-1R) 및 Toll 유사 수용체 (TLR)에 의해 매개되는 신호 형질도입 경로에서 주요 성분이다(Janssens, S, et al. Mol. Cell. 11(2), 2003, 293-302). 포유동물 IRAK 패밀리에에는 IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M 및 IRAK-4의 4종이 있다. 이들 단백질은 MyD88 패밀리에 어댑터(adaptor) 단백질과의 상호작용을 매개하는 통상의 N-말단 사멸 도메인 및 중심에 위치한 키나제 도메인을 특징으로 한다. MyD88 뿐만 아니라 IRAK 단백질은 IL-18 수용체(Kanakaraj, et al. J. Exp. Med. 189(7), 1999, 1129-38) 및 LPS 수용체(Yang, et al., J. Immunol. 163(2), 1999, 639-643)의 활성화에 의해 촉발되는 신호를 포함하는, IL-1R 수용체로부터 유래되는 것들 이외의 신호의 형질도입에서 역할을 하는 것으로 입증됐다. 4종의 포유동물 IRAK 패밀리에 중에서, IRAK-4는 "마스터 IRAK"인 것으로 간주된다. 과발현 조건하에서, 모든 IRAK는 핵인자(nuclear factor)- κ B(NF- κ B)의 활성화 및 스트레스 유도된 미토겐 활성화된 단백질 키나제(MAPK)-신호화 캐스케이드를 매개할 수 있다. 그러나, IRAK-1 및 IRAK-4 만이 활발한 키나제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. IRAK-1 키나제 활성은 IL-1 유도된 NF- κ B 활성화[(Kanakaraj et al, J. Exp. Med. 187(12), 1998, 2073-2079) 및 (Xiaoxia Li, et al. Mol. Cell. Biol. 19(7), 1999, 4643-4652)]에서 그의 기능이 불필요할 수 있는 반면, IRAK-4는 신호 형질도입에 그의 키나제 활성이 필요하다[(Li S, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8), 2002, 5567-5572) 및 (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279(39); 2004, 40653-8)]. Toll 유사/IL-1R 신호화 및 면역적 보호에서 IRAK4의 중심 역할을 고려하면, IRAK4 억제제는 염증성 질환, 패혈증 및 자동면역 장애의 유익한 치료제로서 관련되어 있다. (Wietek C, et al, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215).

[0004] IRAK-4 결핍 마우스는 생존가능하고 IL-1, IL-18 또는 LPS에 대응하여 염증성 사이토카인 생산의 완전한 폐기(abrogation)를 보인다(Suzuki et al. Nature, 416(6882), 2002, 750-756). 유사하게, IRAK-4 결핍 인간 환자는 심각하게 면역저하되고 이들 사이토카인에 반응하지 않는다(Medvedev et al. J. Exp. Med., 198(4), 2003, 521-531 and Picard et al. Science 299(5615), 2003, 2076-2079). 비활성 IRAK4를 함유하는 녹인(knock-in) 마우스는 리포폴리사카라이드- 및 CpG 유도된 쇼크에 완전히 저항적이었고[Kim TW, et al. J. Exp. Med 204(5), 2007, 1025 -36) 및 (Kawagoe T, et al. J. Exp. Med. 204(5): 2007, 1013-1024)], IRAK4 키나제 활성이 TLR 리간드에 대응하여 사이토카인 생산, MAPK의 활성화 및 NF- κ B 조절된 유전자의 유도에 필수적이라는 것을 보여주었다(Koziczak-Holbro M, et al. J. Biol. Chem. 282(18): 2007;13552-135). 마우스에서의 IRAK4 키나제(IRAK4 KI)의 비활성화는 염증 세포의 CNS로의 침투의 감소 및 감소된 항원 특이적 CD4+ T 세포 매개된 IL-17 생산으로 인해 EAE에 대한 저항을 야기한다(Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

[0005] 결정 구조는 IRAK-4가 세린/트레오닌 키나제 및 티로신 키나제 둘 다의 특징적 구조적 요소 뿐만 아니라 독특한 티로신 게이트키퍼(gatekeeper) 잔기를 포함한, 추가의 신규 특성을 함유하는 것을 드러냈다. IRAK-4의 구조적 분석은 키나제 패밀리의 내재적 유사성인 이엽(bilobal) 정렬 사이에 끼인 ATP-결합 틈(cleft)을 보여주었다. N-말단 엽(lobe)은 주로 트위스트된 다섯 가닥의 비평행 베타-시트 및 하나의 알파-나선으로 이루어지고, 보다 큰 C-말단 엽은 주로 알파-나선형이다. 또한, 상기 구조는 N-말단 엽에서의 N-말단 연장으로부터의 추가의 알파-나선, 나선 알파-D와 알파-E 사이의 보다 긴 루프, 및 상당히 이동된 나선 알파 G 뿐만 아니라 이의 인접한 루프를 포함한, IRAK-4 키나제에 대한 약간의 독특한 특징을 보여준다. IRAK-4에서의 ATP-결합 위치는 후방에 딥 포켓(deep pocket)을 갖지 않지만 특색지어진 전방 포켓을 갖는다. 이 독특하게 조형된 결합 포켓은 IRAK-4 억제제를 디자인하기 위한 우수한 기회를 제공한다.

[0006] IRAK-4 키나제 억제제의 개발을 위하여 티아졸 및 피리딘 아미드(George M Buckley, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(11), 2008, 3211-3214), 아미노벤즈이미다졸(Powers JP, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2006, 2842-2845), 이미다조[1,2-a]피리딘[(Buckley G M, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(12), 2008, 3656-3660) 및 (Buckley GM, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3291-3295)], 이미다조[1,2-b]피리다진 및 벤즈이미다졸-인다졸(WO2008030579; WO2008030584)을 포함하는 몇몇 신규 종류의 단백질 결

합제가 제시되었다. 이들 모두는 여전히 초기 임상전 단계에 있는 것으로 보인다.

[0007] 그러나, 상이한 키나제 억제제에 대한 다양한 개시에도 불구하고, 키나제 효소 매개 질환에 의해 이환된 환자의 수가 증가하면서, 이러한 질환을 보다 효율적으로 치료할 수 있는 보다 새로운 약제에 대한 충족되지 않은 수요가 있는 것으로 보인다. 다양한 키나제 활성의 변화로 인한 장애의 치료에 더 유용하고, 보다 광범위한 기능을 가질 수 있는 멀티키나제 억제제를 포함하는 보다 새로운 키나제 억제제에 대한 수요가 여전히 있다. 이들은 또한 단독으로 또는 당업계의 기술자에게 잘 알려진 단백질 키나제 화합물과의 조합으로 장애의 치료를 위한 다른 치료학적 접생의 일부로서 유용할 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

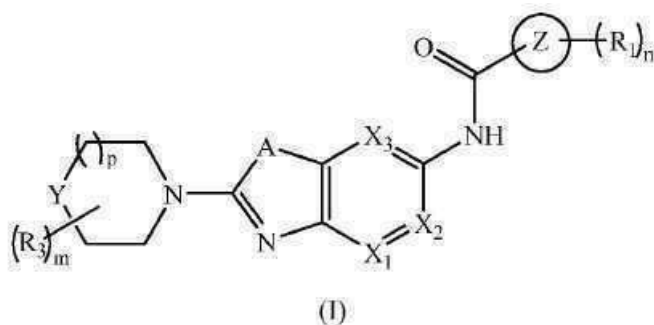
[0008] 본원에서의 하나의 목적은 키나제 억제제, 특히 IRAK4 억제제로서의 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 화합물을 제공하는 것이다.

[0009] 다른 목적은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 또 다른 목적은 질환 또는 장애, 특히 키나제 효소, 보다 특별히 IRAK4 효소에 의해 매개된 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명에 따른 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함한다;



[0012] 여기서, X_1 및 X_3 은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2 는 CR_2 또는 N이고; 상기 X_1 , X_2 , 또는 X_3 중 하나만 N이고;

[0014] A는 O 또는 S이고;

[0015] Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

[0016] 고리 Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0017] R_1 은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[0018] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

[0019] R_3 은, 각 경우에, 알킬 또는 히드록실이고;

[0020] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 또는 헤테로시클릴이고;

- [0021] m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;
- [0022] p 는 0 또는 1이다.
- [0023] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 화학식(I)의 화합물 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 담체 및 희석제와 같은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 제공한다.
- [0024] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 제조와 관련된다.
- [0025] 본원의 또 다른 실시양태에서, 본원은 IRAK4 효소에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 및 예방을 위한, 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도를 제공한다.
- [0026] 보다 상세하게는, 본 발명은 IRAK 또는 IRAK4 또는 다른 관련된 키나제를 억제하는, 약제로서, 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 입체이성질체, 이들의 모든 비율의 혼합물을 포함하는 것의 용도에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명의 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체는 암, 알러지성 질환 및/또는 장애, 자동면역 질환 및/또는 장애, 염증성 질환 및/또는 장애 및/또는 염증 및 통증과 관련된 병태, 증식성 질환, 조혈 장애, 혈액암, 골 장애, 섬유증 질환 및/또는 장애, 대사성 장애, 근육 질환 및/또는 장애, 호흡 질환 및/또는 장애, 폐 질환 및/또는 장애, 유전 발달 질환 및/또는 장애, 신경 및 신경퇴행성 질환 및/또는 장애, 만성 염증성 탈수초성 신경병증, 심혈관, 혈관 또는 심장 질환 및/또는 장애, 안과/눈 질환 및/또는 장애, 상처 치유, 감염 및 바이러스성 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는 질환 및/또는 장애의 영역에 유용한 IRAK 또는 IRAK4 관련 키나제를 억제하는 치료적 역할을 가진다. 그러므로, 하나 이상의 키나제의 억제는 다수의 치료적 징후를 가질 수 있다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0028] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본원의 주제가 속하는 기술분야의 숙련가에 의해 통상 이해되는 바와 같은 의미를 갖는다. 본원 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 다음 용어들은 본 발명의 이해를 쉽게 하기 위해 제시된 의미를 갖는다.
- [0029] 단수 형태는 명확히 지시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다.
- [0030] 본원에 사용된 용어 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있고, 그 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 뿐만 아니라 발생하지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬이 치환될 수 있음을 지칭할 뿐만 아니라 알킬이 치환되지 않은 경우도 지칭한다.
- [0031] 본 발명의 화합물에서의 치환기 및 치환 패턴은 당해 기술분야에 알려진 기술뿐만 아니라 하기에 제시된 방법에 의해 쉽게 이용가능한 출발물질로부터 쉽게 합성될 수 있는 화학적으로 안정한 화합물들을 제공하기 위해 당해 기술분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해한다. 치환기 자체가 하나가 넘는 그룹으로 치환된다면, 이들 다중 그룹은 안정된 구조를 제공하는 한 동일한 탄소 또는 상이한 탄소 상에 있을 수 있는 것으로 이해한다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 제시된 구조의 1개 내지 6개의 수소 라디칼이, 시아노, 알킬, 니트로, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아미노알킬, 아릴아미노알킬, 히드록실, 히드록시알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릭 및 지방족을 포함하나, 이에 제한되지 않는 특정 치환기의 라디칼로 대체되는 것을 말한다. 상기 치환기는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해한다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 C₁-C₁₀ 직쇄 알킬 그룹 또는 C₁-C₁₀ 측쇄 알킬 그룹을 포함하나, 이에 제한되지 않는 포화 지방족 그룹을 말한다. 바람직하게는 "알킬" 그룹은 C₁-C₆ 직쇄 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 측쇄 알킬 그룹을 말한다. 가장 바람직하게는 "알킬" 그룹은 C₁-C₄ 직쇄 알킬 그룹 또는 C₁-C₄ 측쇄 알킬 그룹을 말한다. "알킬"의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 네오-펜틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 1-헵틸, 2-헵틸, 3-헵틸, 4-헵틸, 1-옥틸, 2-옥틸, 3-옥틸 또는 4-옥틸 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 "알킬" 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0034] 용어 "아실"은 그룹 R-CO-를 지칭하며, R은 위에서 정의된 알킬 그룹이다. "아실" 그룹의 예는, 제한되지는 않

지만, $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 또는 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}-$ 이다.

- [0035] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 코어 구조에 연결된 산소원자에 결합된 직쇄 또는 측쇄, 포화 지방족 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 탄화수소 라디칼을 말한다. 바람직하게는 알콕시 그룹은 1개 내지 6개의 탄소원자를 갖는다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, 3급-부톡시, 펜톡시, 3-메틸 부톡시 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 (위에서 정의된 바와 같은) 알킬 그룹을 말한다. 예를 들어 모노할로알킬 라디칼은 염소, 브롬, 요오드 또는 불소 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로 알킬 라디칼은 동일하거나 상이한 할로겐 원자를 2개 이상 가질 수 있다. 할로알킬의 예는 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로에틸, 디클로로프로필, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 알콕시 그룹의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 할로겐으로 치환된 라디칼을 말한다. "할로알콕시"의 대표적 예는, 제한되지는 않지만, 디플루오로메톡시($-\text{OCHF}_2$), 트리플루오로메톡시($-\text{OCF}_3$) 또는 트리플루오로에톡시($-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)를 포함한다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로, 융합될 수 있는 1개 또는 2개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 시스템을 의미한다. 용어 "융합된"은 첫 번째 고리와 공통으로 2개의 인접한 원자를 가짐으로써 두 번째 고리가 연결되거나 형성되는 것을 의미한다. 용어 "축합된"은 용어 "축합된"과 동등하다. 아릴 그룹의 예는 페닐, 나프틸 또는 인다닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 아릴 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0039] 본원에 사용된 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 그룹을 말한다.
- [0040] 본원에 사용된 "알킬아미노"는 아미노 그룹의 1개의 수소원자가 알킬 그룹으로 대체된, 아미노 그룹을 말한다.
- [0041] 본원에서 사용된, "아릴아미노"는 하나의 수소 원자가 아릴 그룹으로 치환된 아미노 그룹을 말한다.
- [0042] 본원에서 사용된, "알킬아미노알킬"은 위에 정의된 "알킬아미노" 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 말한다.
- [0043] 본원에서 사용된, "아릴아미노알킬"은 위에 정의된 "알킬" 그룹으로 치환된 아릴아미노 그룹을 말한다.
- [0044] 본원에서 사용된, "니트로"는 $-\text{NO}_2$ 그룹을 말한다.
- [0045] 본원에서 사용된, "알킬아미노" 또는 "시클로알킬아미노"는 이 그룹의 질소원자가 각각 알킬 또는 시클로알킬에 연결되어 있는 $-\text{N}-$ 그룹을 말한다. 알킬아미노 및 "시클로알킬아미노"의 대표적 예는 $-\text{NHCH}_3$ 및 $-\text{NH}-$ 시클로프로필을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아미노 그룹은 하나 이상의 적합한 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0046] "아미노알킬"은 하나 이상의 알킬 그룹의 수소 원자가 위에 정의된 아미노 그룹으로 대체되어 있는 위에 정의된 알킬 그룹을 말한다. 아미노알킬 그룹의 대표적인 예는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아미노알킬 그룹은 하나 이상의 적합한 그룹으로 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 포화 시클릭 탄화수소 고리를 의미한다. 시클로알킬은 단일 고리일 수 있고, 이는 통상 3 내지 7개의 탄소 고리 원자를 함유한다. 단일 고리 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다. 그렇지 않으면 시클로알킬은 폴리시클릭일 수 있거나 1개를 초과하는 고리를 함유할 수 있다. 폴리시클릭 시클로알킬의 예는 브릿지된 카르보시클릭, 융합된 카르보시클릭 및 스피로시클릭 카르보시클릭을 포함한다.
- [0048] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-\text{CN}$ 그룹을 말한다.
- [0049] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 $-\text{OH}$ 그룹을 말한다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬"은 하나 이상의 히드록실 그룹으로 치환된 알킬을 의미하고, 상기 알킬 그룹은 위에서 정의된 바와 같다. "히드록시알킬"의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록

시프로필, 프로판-2-올 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 용어(들)와의 조합으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로아릴"의 정의를 포함한다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 O, N, S, S(O), S(O)₂, NH 또는 C(O)로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자 또는 헤테로 그룹을 갖고 나머지 고리 원자는 탄소, 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는, 비방향족, 포화 또는 부분 포화된, 3 내지 15원의 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템을 말한다. "헤테로시클로알킬"의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오펜, 디하이트로피라닐, 인돌리닐, 인돌리닐메틸, 아제파닐, 2-아자-바이시클로[2.2.2]옥타닐, 아조시닐, 크로마닐, 크산테닐 및 이의 N-옥사이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬 치환기의 연결은 탄소원자를 통해 또는 헤테로원자를 통해 일어날 수 있다. 헤테로시클로알킬 그룹은 하나 이상의 상기한 그룹에 의해 하나 이상의 적합한 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는 "헤테로시클로알킬"은 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐 및 이의 N-옥사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 4 내지 7원 고리를 말한다. 보다 바람직하게는 "헤테로시클로알킬"은 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 또는 아제파닐을 포함한다. 모든 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 상기한 그룹에 의해 선택적으로 치환된다.

[0054] 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 20개의 고리 원자, 적합하게는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 헤테로시클릭 고리 시스템을 말하며, 이는 단일 고리(모노시클릭) 또는 함께 융합되거나 공유 결합된 다중 고리(바이시클릭, 트리시클릭 또는 폴리시클릭)일 수 있다. 바람직하게는 "헤테로아릴"은 5 내지 6원 고리이다. 상기 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 N 또는 S 원자는 선택적으로 산화되거나, 상기 N 원자는 선택적으로 4급화된다. 상기 헤테로아릴 잔기의 임의의 적합한 고리 위치는 정의된 화학 구조에 공유 결합될 수 있다.

[0055] 헤테로아릴의 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조트리아지닐, 프탈라지닐, 티안트렌, 디벤조푸라닐, 디벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퓨리닐, 프테리디닐, 9H-카바졸릴, α-카볼린, 인돌리지닐, 벤조이소티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐, 푸리닐, 벤조티아디아졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조트리아디아졸릴, 카바졸릴, 디벤조티에닐, 아크리디닐 등을 포함하나, 이제 제한되지 않는다. 바람직하게는 "헤테로아릴"은 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 신놀리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 5 내지 6원 고리이다. 보다 바람직하게는 피라졸릴, 피리딜, 옥사졸릴 및 푸라닐이다. 모든 헤테로아릴은 하나 이상의 상기한 그룹으로 선택적으로 치환된다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "포함하는(including)" 뿐만 아니라, "포함하다", "포함한다", "포함되는"와 같은 다른 형태는 제한하는 것이 아니다.

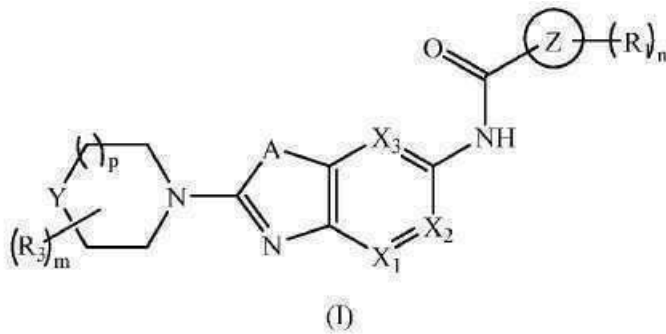
[0057] 어구 "약제학적으로 허용되는"은 생리학적으로 허용되고, 포유동물에 투여하는 경우 구토(gastric upset) 또는 어지럼증을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 알리지성 또는 유사한 부반응을 통상 일으키지 않는 화합물 또는 조성물을 말한다.

[0058] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물과 적합한 산 또는 염기와의 반응에 의해 수득되는 생성물을 말한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn 및 Mn 염과 같이 적합한 무기 염기로부터 유도된 것들을 포함하고; 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트,

사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, 4-메틸벤젠설폰네이트 또는 p-톨루엔설폰네이트 등과 같은 무기산과 형성된 아미노 그룹의 염이다. 본 발명의 특정 화합물(화학식(I)의 화합물)은 리신, 아르기닌, 구아니딘, 디에탄올아민 또는 메트포르민과 같은 다양한 유기 염기와 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 아연의 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0059] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 원자의 공간 배열만 상이한 화학식(I)의 개별 화합물의 모든 이성질체에 대해 사용되는 용어이다. 용어 입체이성질체는 화학식(I) 화합물의 거울상 이성질체(enantiomer), 화학식(I) 화합물의 거울상 이성질체의 혼합물(라세미체, 라세미 혼합물), 화학식(I) 화합물의 기하(시스/트랜스 또는 E/Z, R/S) 이성질체, 및 서로 거울상은 아니고 하나의 키랄 중심을 갖는 화학식(I) 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정 양으로 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정 성분들의 특정 양의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하려는 것이다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 하나 이상의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 통상적인 약제학적으로 허용되는 담체를 치료학적 유효량으로 함유하는 조성물(들)을 말한다.
- [0062] 본 발명의 약제학적 조성물(들)은 경구로, 예를 들어, 정제, 제피정, 환제, 캡슐, 과립 또는 엘릭시르의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는, 예를 들어, 좌제의 형태로 직장으로, 또는 비경구로, 예를 들어, 주사용 살균 용액 또는 현탁액의 형태로 정맥내, 근육내 또는 피하로, 또는 예를 들어, 연고 또는 크림의 형태로 국소로, 또는 패치의 형태로 경피로, 또는 예를 들어, 에어로졸 또는 비강 스프레이의 형태로 다른 방식으로도 수행할 수 있다.
- [0063] 약제학적 조성물(들)은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 보통 약 1중량% 내지 99중량%, 예를 들어, 약 5중량% 내지 75중량%, 또는 약 10중량% 내지 약 30중량% 함유한다. 약제학적 조성물(들) 중의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 1mg 내지 약 1000mg, 또는 약 2.5mg 내지 약 500mg, 또는 약 5mg 내지 약 250mg의 범위일 수 있거나, 1mg 내지 1000mg 또는 이보다 높거나 낮은 광범위한 범위내의 임의의 범위일 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 인산염 완충 염류 용액, 물, 유화액(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 유화액) 및 다양한 종류의 습윤제와 같은 임의의 표준 약제학적 담체를 말한다. 상기 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 보조제의 예는 문헌[Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA, 1975]에 언급되어 있다.
- [0065] 용어 "치료/치료하는"은 (a) 질환을 억제하고, 즉 임상적 증상의 진행을 감속시키거나 저지하고/하거나, (b) 질환을 없애고, 즉 임상적 증상을 퇴행시키고/시키거나, (c) 질환 및/또는 그의 동반 증상을 완화시키거나 제거하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 질환의 치료를 의미한다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 및/또는 그의 동반 증상의 개시를 방지하거나 대상체가 이환되지 않게 하는 방법을 말한다. 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질환 및/또는 그의 동반 증상의 개시를 지연시키고 대상체가 이환될 위험을 줄이는 것도 포함한다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 말한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 키나제 효소, 특히 IRAK 또는 IRAK4 효소에 의해 매개된 질환 또는 장애로 고통받는 특정 환자에서 바람직한 치료학적 반응을 발생시키는, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체, 또는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물의 양을 말한다. 특히, 용어 "치료학적 유효량"은 투여시 치료되는 질환 또는 장애의 긍정적 개질을 유도하거나 대상체에서 치료되는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 진행을 방지하거나 상기 증상을 어느 정도 완화시키기에 충분한 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 양을 포함한다. 상기 화합물의 치료학적 양에 있어서, 대상체의 치료에 사용되는 상기 화합물의 양은 과도하거나 심각한 부작용을 방지하기에 충분히 낮고 타당한 의학적 판단의 범위내에서 고려될 수도 있다. 상기 화합물 또는 조성물의 치료학적 유효량은 치료되는 특정 병태, 치료되거나 예방되는 병태의 중증도, 치료 기간, 수반되는 치료의 특성, 최종 사용자의 연령 및 신체 조건, 사용되는 특정 화합물 또는 조성물, 및 사용되는 특정 약제학적으로 허용되는 담체에 따라 달라질 것이다.

[0069] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.



[0070]

[0071] 여기서,

[0072] X_1 및 X_3 은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2 는 CR_2 또는 N이고; 상기 X_1 , X_2 , 또는 X_3 중 하나만 N이고;

[0073] A 는 O 또는 S이고;

[0074] Y 는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

[0075] 고리 Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[0076] R_1 은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[0077] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

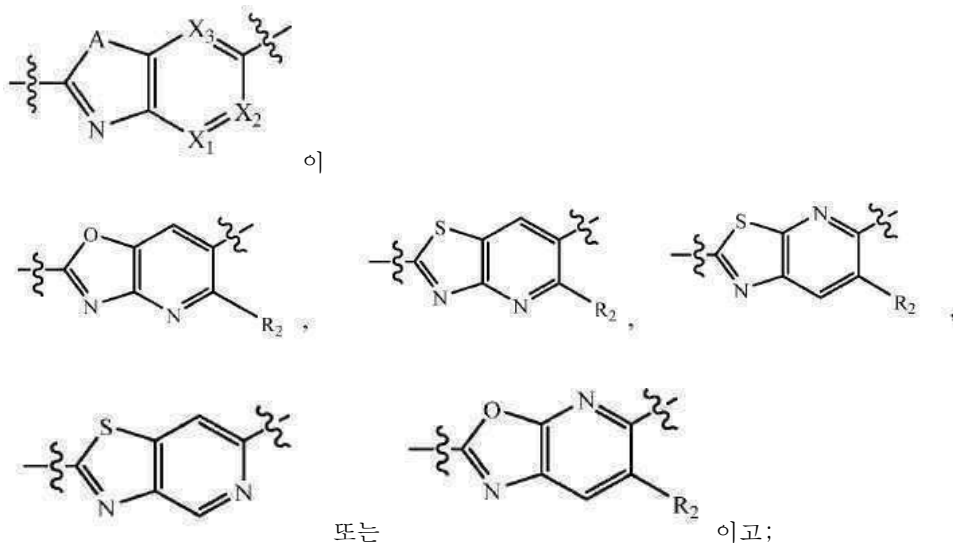
[0078] R_3 은, 각 경우에, 알킬 또는 히드록실이고;

[0079] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 또는 헤테로시클릴이고;

[0080] m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0081] p 는 0 또는 1이다.

[0082] 하나의 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체는, 그룹



[0083]

[0084]

[0085] R_2 는 화학식(I)의 화합물에 정의된바와 같다.

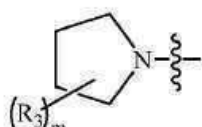
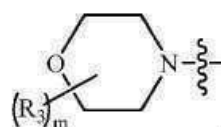
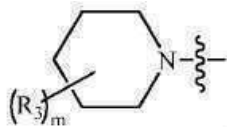
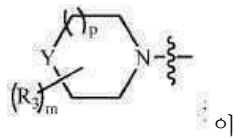
[0086] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체는, 고리 Z가

아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴이다.

[0087] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체는, 고리 Z가 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드رو피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오펜, 또는 디히드رو피라닐이고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬, 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 아실이다.

[0088] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체는, 고리 Z는 페닐, 옥사졸릴, 푸라닐, 티에닐, 또는 피리딜이고, 이들 각각은 하나 이상의 R_4 로 선택적으로 치환된다.

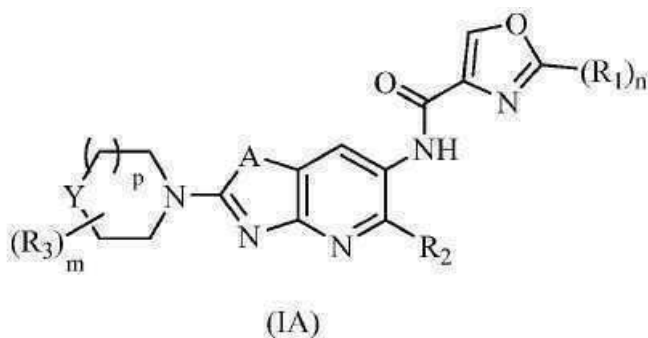
[0089] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체는,



[0090] , 또는 이고;

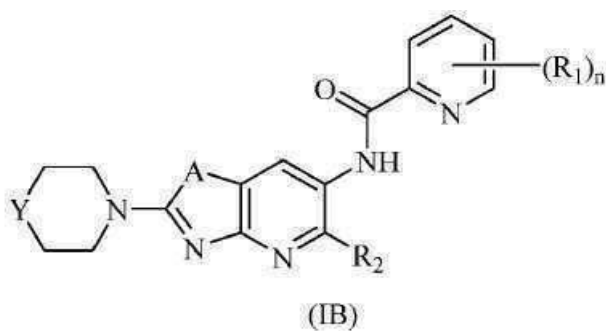
[0091] R_3 및 m 은 화학식(I)의 화합물에 정의되어 있다.

[0092] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 화학식(IA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체이고;



[0093] 여기서, A, Y, R_1 , R_2 , R_3 , m , p 및 n 은 화학식(I)의 화합물에 정의된바와 같다.

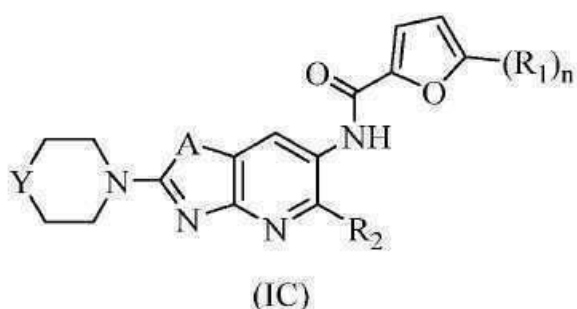
[0095] 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 화학식(IB)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체이고;



[0096]

[0097] 여기서, A, Y, R₁, R₂, 및 n은 화학식(I)의 화합물에 정의된바와 같다.

[0098] 또 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 화학식(IC)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체이고;



[0099]

[0100] 여기서, A, Y, R₁, R₂, R₃, 및 n은 화학식(I)의 화합물에 정의된바와 같다.

[0101] 하기 실시양태들은 본 발명을 설명하기 위한 것이고, 예시된 구체적인 실시양태들로 청구항을 제한하기 위한 것이 아니다.

[0102] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I) 또는 화학식(IA) 또는 화학식(IB) 또는 화학식(IC)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 O 또는 CH₂이다.

[0103] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₁은 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬, 또는 -NR_aR_b이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 아실이다.

[0104] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₁은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 -NR_aR_b로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실이다.

[0105] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₂는 수소이다.

[0106] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₂는 선택적으로 치환된 시클로알킬이다.

[0107] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₂는 시클로프로필이다.

[0108] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₂는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이다.

[0109] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R₂는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 푸라닐, 피리딜, 아제파닐, 또는 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐

이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로, 또는 히드록실이다.

- [0110] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R_2 는 선택적으로 치환된 아틸이고; 여기서 치환기는 할로이다.
- [0111] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R_2 는 선택적으로 치환된 페닐이고; 여기서 치환기는 플루오로이다.
- [0112] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R_2 는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 헤테로시클릴이다.
- [0113] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(I)의 화합물이 제공되고, 여기서 R_2 는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 피롤리디닐이다.
- [0114] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(IA)의 화합물이 제공되고, 여기서 A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1 은 할로, 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐이고, 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로, 또는 히드록실이고; R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.
- [0115] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(IB)의 화합물이 제공되고, 여기서 A는 O 또는 S이고; Y는 $-CH_2-$ 또는 O이고; R_1 은 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐이고; 이들 각각은 알킬, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소이고; R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로, 또는 히드록실이고; R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 또는 헤테로시클릴이다.
- [0116] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(IA), 화학식(IB), 및 화학식(IC)의 화합물이 제공되고, 여기서 n은 0, 1, 또는 2이다.
- [0117] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(IA) 및 화학식(IB)의 화합물이 제공되고, 여기서 p는 0 또는 1이다.
- [0118] 하나의 실시양태에 따르면, 구체적으로 화학식(IA) 및 화학식(IB)의 화합물이 제공되고, 여기서 m은 0 또는 2이다.
- [0119] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 바이시클릭 헤테로시클릴 유도체를 제조하는 과정에 관한 것이다.
- [0120] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 화학식(I)의 화합물 또는을 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0121] 추가 실시양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 IRAK4 매개된 장애 또는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0122] 추가 실시양태에서, IRAK4-매개 장애 또는 질환 또는 병태는 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사 장애, 유전적 장애, 호르몬 관련 질환, 면역 결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골 장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환 및 심혈관 장애로부터 선택된다.
- [0123] 추가 실시양태에서, 상기 암은 고형 종양, 양성 또는 악성 종양; 뇌, 신장, 간, 위장, 질, 난소, 위종양, 유방, 방광, 결장, 전립선, 췌장, 폐, 자궁경부, 고환, 피부, 뼈 또는 갑상선의 암종; 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종, 소화기암, 경부 및 두부의 종양, 상피 과증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물 형성, 선종, 선암종, 각질극세포종(keratocanthoma), 표피암, 대세포암, 비-소세포 폐암, 림프종, 호지킨병 및 비호지킨병, 유방암, 여포성 암종, 유두암, 정낭피종(seminoma), 흑색종; 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 활성화 B 세포 유사 DLBCL, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B 세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발렌스트립 마크로글로불

린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia)(WM), 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 형질세포종 및 다발성 골수종으로부터 선택된 혈액암으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0124] 추가 실시양태에서, 상기 염증성 장애는 눈 알러지, 결막염, 건성각막결막염, 봄철 결막염, 알러지성 비염, 자동면역 혈액 장애(예를 들어, 용혈 빈혈, 재생불량성빈혈, 진성 적혈구계 빈혈 및 특발성 혈소판감소증), 전신 홍반성루푸스, 류마티스관절염, 다발연골염, 피부경화증, 베게너(Wegener) 육아종증, 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨(Steven-Johnson) 증후군, 특발성 스프루(sprue), 자동면역 염증성 장질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 과민성 대장증후군, 셀리악병, 치주염, 초자 양막증(hyaline membrane disease), 신장 질환, 사구체 질환, 알콜성 간질환, 다발성 경화증, 내분비 눈병, 그레이브스병(Grave's disease), 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민폐렴, 원발성 담관간경화증, 포도막염(앞 및 뒤), 쇼그렌 증후군, 간질 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신성 소아 특발성 관절염, 신장염, 혈관염, 게실염, 간질 방광염, 사구체신염(예를 들어, 특발성 신증후군 또는 미세 변화 신증 포함), 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 랩토피로시스 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 두통, 통증, 복합부위 통증 증후군, 심장비대, 근육 소모(muscle wasting), 이화 작용 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장병, 만성 심부전, 중피종, 무한성 외배엽 이형성, 베체트병(Behcet's disease), 색조실조증, 파제트병(Paget's disease), 췌장염, 유전 주기열증후군, 천식, 급성 폐손상, 급성 호흡곤란증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 섬유염, 위염, 위창자염, 부비동염, 눈 알러지, 실리카 유도된 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 낭성 섬유증, 산 유도된 폐손상, 폐 고혈압, 다발성신경염, 백내장, 전신경화증을 동반한 근육 감염, 봉입체 근육염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨병(Addison's disease), 편평태선, 충수염, 아토피성 피부염, 천식, 알러지, 안검염, 모세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 소아 류마티스관절염, 피부 근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 알러지 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 간염, 화농성한선염, 면역글로불린 A 신장병, 간질성 폐질환, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐렴(pneumonitis, pneumonia), 다발근육염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 축농증, 구내염, 건막염, 건염, 편도염, 궤양성 대장염, 혈관염, 외음염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 종양수반성 천포창, 후천성 표피수포증, 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크리오피린 관련 주기적 증후군(Cryopyrin Associated Periodic Syndrom, CAPS) 및 골관절염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0125] 추가 실시양태에서, 본 발명은 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사 장애, 유전 질환, 호르몬-관련 질환, 면역 결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환, 및 심혈관 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0126] 추가 실시양태에서, 본 발명은 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사장애, 유전적 장애, 호르몬 관련 질환, 면역결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환 및 심혈관장애 치료용 약제의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도에 관한 것이다.

[0127] 추가 실시양태에서, 상기 신경퇴행성 장애는 알츠하이머병, 파킨슨병, 루게릭병, 헌팅톤병, 뇌 허혈증, 및 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성, 저산소증, 및 이식편 대 숙주 질환에 의한 신경퇴행성 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0128] 본 발명의 한 실시양태는 화학식(I)에 따른 IRAK4 억제제 화합물을 제공하고, 이는 다음의 일반적 방법 및 절차를 사용하여 쉽게 이용할 수 있는 출발물질로부터 제조할 수 있다. 통상의 또는 바람직한 실험 조건(즉, 반응 온도, 시간, 시약 몰수, 용매 등)이 제시되는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 실험 조건도 사용할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 최상의 반응 조건은 사용된 특정 시약 또는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 이러한 조건은 당업계의 기술자가 통상의 최적화 절차를 사용하여 결정할 수 있다. 또한, 상세히 기재된 절차를 사용하여, 당업계의 기술자가 본원에 청구된 본 발명의 추가 화합물을 제조할 수 있다. 모든 온도는 달리 언급되지 않는 한 섭씨(°C)이다.

[0129] 추가 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에 비자연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 또한 본원에 언급된 것들과 동일한 본 발명의 동위원소 표지된 변형체를 포함하나, 상기 화합물의 하나 이상의 원자는 그 원자에 대해 자연에서 통상 발견되는 우

세한 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되는 것도 사실이다. 임의의 특정 원자 또는 특정된 원소의 모든 동위원소는 본 발명 화합물의 범위내 및 이의 용도 내로 여겨진다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 예시적 동위원소는 ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 하기 반응도식 및/또는 실시예에 기재된 것들과 유사한 절차에 따라, 동위원소 표지된 시약을 비-동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조할 수 있다.

[0130] 실시예에 제공된 MS(질량 스펙트럼) 데이터는 다음 장비를 사용하여 획득하였다:

[0131] API 2000 LC/MS/MS/Triplequad,

[0132] Agilent (1100) Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad, 및

[0133] Shimadzu LCMS-2020/Singlequad.

[0134] 실시예에 제공된 NMR 데이터는 다음 장비를 사용하여 획득하였다: ^1H -NMR: Varian -300,400 및 600 MHz.

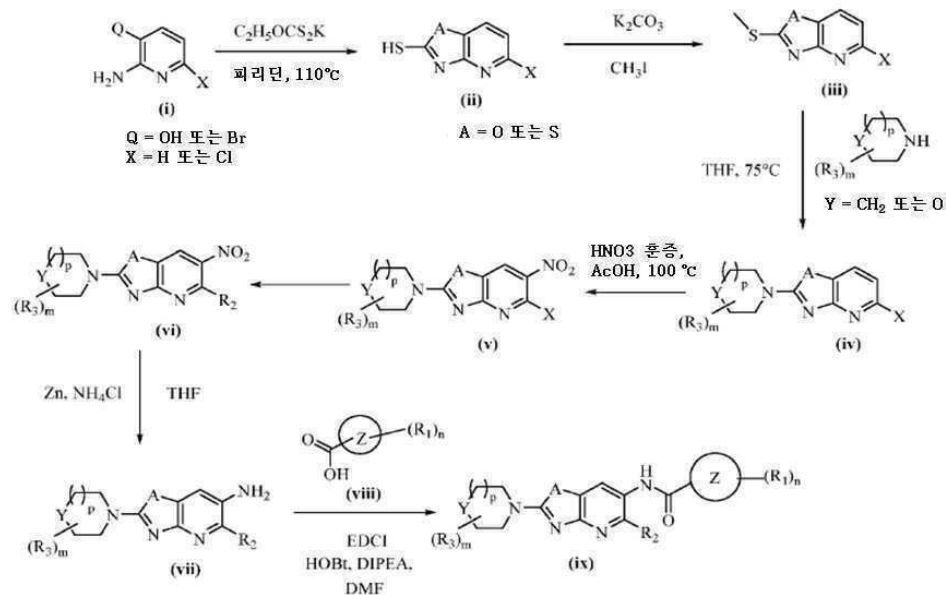
[0135] 명세서 전체에 사용된 약어는 이의 특정 의미와 함께 다음과 같이 요약될 수 있다.

[0136] $^{\circ}\text{C}$ (섭씨); δ (델타); %(퍼센트); Ac_2O (아세트산 무수물); $(\text{Boc})_2\text{O}$ (Boc 무수물); bs(브로드 싱글렛(Broad singlet)); CDCl_3 (중수소화 클로로포름); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$ (디클로로메탄); DMF(디메틸 포름아미드); DMSO(디메틸 설펍사이드); DIPEA/DIEA(N,N-디이소프로필 에틸아민); DAST(디에틸아미노황 트리플루오라이드); DMAP(디메틸 아미노 피리딘); $\text{DMSO}-d_6$ (중수소화 DMSO); d(더블렛(doublet)); dd(더블렛의 더블렛); EDCI.HCl(1-(3-디메틸 아미노프로필)-3-카르보디이미드 히드로클로라이드); EtOAc(에틸 아세테이트); EtOH(에탄올); Fe(철 분말); g(그램); H 또는 H_2 (수소); H_2O (물); HATU(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트); HOBt(1-히드록시 벤조트리아졸); H_2SO_4 (황산); HCl(염산 E또는 염산염); h 또는 hr(시간); Hz(헤르쯔); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피); J(결합상수); K_2CO_3 (탄산칼륨); KOAc(칼륨 아세테이트); KNO_3 (질산칼륨); LiOH(수산화리튬); NaHMSD(나트륨비스(트리메틸실릴)아미드); MeOH/ CH_3OH (메탄올); mmol(밀리몰); M(몰); ml(밀리리터); mg(밀리그램); m(멀티플렛(multiplet)); mm(밀리미터); MHz(메가헤르쯔); MS(ES)(질량 분광학-전자분무); min(분); NaH(수소화나트륨); NaHCO_3 (중탄산나트륨); Na_2SO_4 (황산나트륨); NH_4Cl (염화 암모늄); N_2 (질소); NMR(핵자기공명 분광학); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (팔라듐 디아세테이트); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2(1,1'\text{-비스(디페닐포스피노)페로센})$ 팔라듐(II) 디클로라이드); RT(실온); s(싱글렛); TBAF(테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드); TEA(트리에틸아민); TFA(트리플루오로아세트산); TLC(박막 크로마토그래피); THF(테트라히드로퓨란); TFA(트리플루오로아세트산); t(트리플렛); 및 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (시안화아연).

[0137] 본 발명의 화합물은 합성 화학 공정에 의해 제조되고, 이의 예들을 본원에 나타내었다. 공정에서 단계의 순서는 변경될 수 있고, 시약, 용매, 및 반응 조건은 구체적으로 언급된 것들로 대체될 수 있고, 취약한 부분은 필요에 따라 보호 및 비보호될 수 있는 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0138] 일반적인 화학식(ix)의 일부 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법은 하기 반응도식에 도시되어있다. 본원의 하기 반응도식에서 사용된 용어 Z, Y, R_1 , R_2 , R_3 , m, n 및 p는 화학식(I)에 개시된바와 같은 모든 가능한 치환기들을 나타낸다.

반응도식 1:



[0139]

[0140]

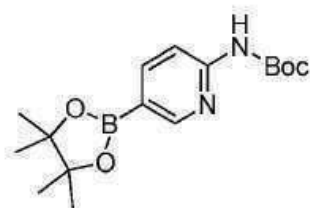
일반 화학식(ix)의 화합물의 합성을 위한 첫번째 일반적인 방법은 반응도식 1에 도시되어있다. 화학식(ii)의 화합물은 적절한 용매 중에서 칼륨 에틸 크산테이트와 반응에 의하여 화학식(i)의 화합물로부터 수득 할 수 있다. 칼륨 카르보네이트와 같은 염기를 사용하는 메틸 아이오다이드를 이용한 화학식(ii)의 화합물의 알킬화로 화학식(iii)의 화합물을 수득 할 수 있고, 이는 화학식(iv)의 화합물을 수득하기 위해 적절한 친핵체와 친핵성 치환을 실시할 수 있다. 화학식(iv)의 화합물의 질화로 화학식(v)의 화합물을 수득할 수 있다. 화학식(vi)의 화합물을 수득하기 위해 화학식(v)의 화합물에 스톱키 반응을 실시할 수 있고, 여기에 Zn 및 염화 알루미늄과 같은 적절한 환원제를 이용한 환원으로 화학식(vii)의 화합물을 수득 할 수 있다. 화학식(ix)의 화합물을 수득하기 위해 화학식(vii)의 화합물에 문헌에 공지된 표준 아미드 결합 시약을 사용하여 화학식(viii)의 화합물과 같은 적절한 산과의 아미드 결합이 실시될 수 있다.

[0141]

중간체

[0142]

중간체 1 : 3급-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 합성



[0143]

[0144]

단계 1: 3급-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 제조

[0145]

DCM (50ml) 중 5-브로모피리딘-2-아민(5.0g, 28.901 mmol)의 용액에 DMAP(5.28g, 43.351 mmol) 및 Boc 무수물(7.56g, 34.682 mmol)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반 하였다. 용매를 증류시키고 용리액으로서 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 (5.5, 69.62%)을 얻었다

[0146]

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ 8.327-8.320 (d, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.92-7.89 (d, 1H), 7.76-7.73 (dd, 1H), 1.55 (s, 9H). LCMS : m/z : 217.0 ($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$.

[0147]

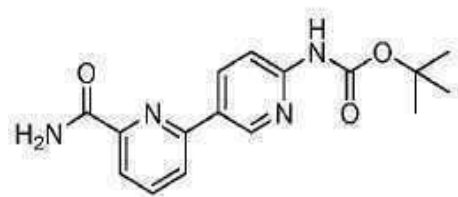
단계 2: 3급-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트의 제조

[0148]

밀봉 된 튜브에, 3급-부틸(5-브로모피리딘-2-일)카르바메이트(5.0g, 0.18315 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (6.02g, 23.8 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (5.38mg, 54.945 mmol)을 1,4-디

옥산(50mL)에 취하고, 아르곤으로 10분 동안 퍼지하였다. Pd(dppf)Cl₂(669mg, 0.915 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 2시간 동안 가열 하였다. 용매를 증류시키고 용리액으로서 헥산 중의 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(5.0, 85.32%)을 얻었다

[0149] **중간체 2: 3급-부틸(6-카르바모일-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트의 합성**



[0150]

[0151] **단계 1: 6-브로모피콜린아미드의 제조**

[0152] 실시예 1의 단계 6에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, DMF(10 ml) 중의 EDCI.HCl(2.8g, 14.851 mmol), HOBt (2.0g, 14.851 mmol) 및 DIPEA (3.8g, 29.750 mmol)를 사용하여 6-브로모피콜린산(2g, 9.9 mmol)을 알루미늄 클로라이드(787mg, 14.851 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하였고, 용리액으로서 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 화합물을 용출시켜, 표제 화합물(2.0g, 100%)을 수득하였다.

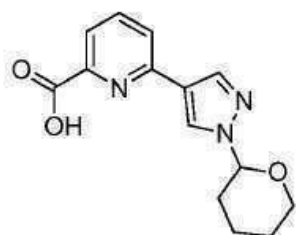
[0153] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.18-8.16(d, 1H), 7.7.63-7.5656-7.63(m, 2H), 5.80-5.60 (bs, 2H).

[0154] **단계 2: 3급-부틸(6-카르바모일-[2,3'-바이피리딘]-6'- 일)카르바메이트의 제조**

[0155] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄(10 mL) 중의 나트륨 카르보네이트(3.2g, 29.85 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(363mg, 0.5 mmol)를 사용하여, 6-브로모피콜린아미드(2.0g, 9.95 mmol)를 3급-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트(중간체 1) (3.8g, 11.94 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(2.8g, 90.3%)을 수득하였다.

[0156] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.908-8.901 (d, 1H), 8.30-8.26 (dd, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 8.09-8.06 (d, 1H), 7.97-7.68 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.70-5.60 (s, 1H), 1.55 (s, 9H). LCMS: m/z: 259.1 (de-t-부틸).

[0157] **중간체 3: 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산의 합성**



[0158]

[0159] **단계 1: 메틸6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트의 제조**

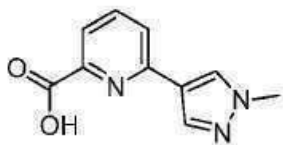
[0160] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄(10mL) 중의 나트륨 카르보네이트(1.324g, 12.49 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(339mg, 0.416 mmol)를 사용하여, 메틸6-브로모피콜리네이트(900mg, 4.166 mmol)을 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.39g, 5 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(450mg, 38%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 288.1 (M+1)⁺.

[0161] **단계 2: 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산의 제조**

[0162] THF 메탄올/H₂O (10mL/4mL/1mL) 중의 메틸6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트

(450mg, 1.567 mmol) 및 리튬 히드록사이드(500mg, 7.839 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 시트르산으로 산성화되고, 나트륨 술페이트에 건조한 DCM(2X100ml)으로 추출되고, 용매를 증발시켜서, 표제 화합물(300mg, 70%)을 수득하였다. LCMS: m/z : 274.3 ($M+1$)⁺.

[0163] **중간체 4: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산의 합성**



[0164]

[0165] **단계 1: 메틸6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트의 제조**

[0166] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄(20mL) 중의 나트륨 카르보네이트(5.177g, 48.846 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.328g, 1.628 mmol)을 사용하여, 메틸6-브로모피콜리네이트(3.5g, 16.28 mmol)를 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(4.06g, 19.53 mmol)에 결합하여, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1.2g, 33.9%)을 수득하였다. LCMS: m/z : 218.2 ($M+1$)⁺.

[0167] **단계 2: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산의 제조**

[0168] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올(8/2 mL) 중의 리튬 히드록사이드(696mg, 16.58 mmol)를 사용하여, 실온에서 2시간 동안 5, 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산(1.2g, 5.529 mmol)을 가수분해하여, 표제 화합물(900mg, 80.3%)을 수득하였다. LCMS: m/z : 204.0 ($M+1$)⁺.

[0169] **중간체 5: 3-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산의 합성**



[0170]

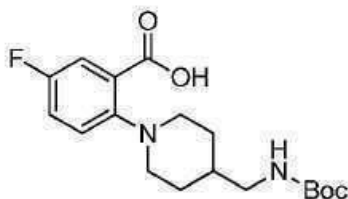
[0171] **단계 1: 메틸3-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트의 제조**

[0172] 실시예 12의 단계 4에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 톨루엔(5mL) 중의 세슘 카르보네이트 (209mg, 0.643 mmol), 크산트포스(14mg, 0.025 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(8mg, 0.0085 mmol)을 사용하여, 메틸3-브로모-5-플루오로벤조에이트(100mg, 0.429 mmol)를 3급-부틸(피페리딘-4-일메틸)카르바메이트(110mg, 0.515 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(110mg, 70.06%)을 수득하였다. LCMS: 94.13%, m/z = 367.5 ($M+1$)⁺.

[0173] **단계 2: 3-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산의 제조**

[0174] 메틸3-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트(110mg, 0.02 mmol), 리튬 히드록사이드(5mg, 0.104 mmol), 메탄올(3mL), THF(2mL) 및 물(1mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 2N HCl로 산성화하였으며, 용매를 증발시켰고, 고체를 여과하여, 조생성물을 수득하였다. 다음으로 이를 예비(prepare) HPLC로 정제하여, 표제 화합물(105mg, 100%)을 수득하였다. LCMS: m/z : 353.4 ($M+1$)⁺.

[0175] 중간체 6: 2-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산



[0176]

[0177] 단계 1: 메틸2-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트의 제조

[0178] 실시예 11의 단계 1에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, DMF (10mL) 중의 칼륨 카르보네이트(1.289mg, 9.3 mmol)를 사용하여, 90℃에서 하룻밤 동안 메틸2,5-디플루오로벤조에이트(1g, 4.6 mmol)를 3급-부틸(피페리딘-4-일메틸)카르바메이트(803mg, 4.6 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중의 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(300mg, 20%)을 수득하였다.

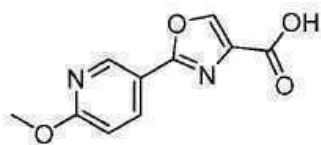
[0179] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.38-7.28 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.90-6.85 (t, 1H), 3.80(s, 3H), 3.13-3.10 (d, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.64-2.58 (t, 2H), 1.67-1.64 (d, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26-1.09 (m, 2H). LCMS: m/z: 367.3 (M+1) $^+$.

[0180] 단계 2: 2-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산의 제조

[0181] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/ H_2O (5mL/1mL/0.5mL) 중의 리튬 히드록사이드(172mg, 4.098 mmol)를 사용하여, 메틸2-(4-(((3급-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트(300mg, 0.819 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해하여, 표제 화합물(220mg, 77%)을 수득하였다.

[0182] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.01(bs, 1H), 3.11-3.08 (m, 4H), 2.93-2.89 (t, 2H), 1.87-1.83 (d, 2H), 1.70-1.60 (bs, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.30 (m, 2H). LCMS: m/z: 353.4 (M+1) $^+$.

[0183] 중간체 7: 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0184]

[0185] 단계 1: 에틸2-(6-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[0186] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물 (15/3mL) 중의 나트륨 카르보네이트 (451 mg, 4.25 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (289mg, 0.332 mmol)을 사용하여, 2-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(200mg, 1.41 mmol)을 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(298mg, 1.70 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg, 59.8%)을 수득하였다.

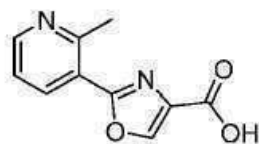
[0187] 단계 2: 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조

[0188] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(5/1/2mL) 중의 리튬 히드록사이드(160mg, 3.91 mmol)을 사용하여, 에틸2-(6-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트(300mg, 0.127 mmol)을 실온에서 2시간 동안 가수분해하여, 표제 화합물(160mg, 57.3%).을 수득하였다.

[0189] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 13.5-12.5 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80-8.79 (d, 1H), 8.26-8.23 (dd, 1H),

7.02-6.99 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H). LCMS: $m/z = 221.1 (M+1)^+$.

[0190] **중간체 8: 2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성**



[0191]
[0192] **단계 1: 에틸2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조**

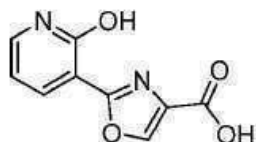
[0193] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(30/6mL) 중의 나트륨 카르보네이트(2.25g, 21.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(289mg, 0.332 mmol)을 사용하여, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(1g, 7.09 mmol)을 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(1.86g, 0.851 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(1g, 59.8%)을 수득하였다.

[0194] **단계 2: 2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조**

[0195] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/water (25/4mL) 중의 리튬 히드록사이드(542mg, 12.9 mmol)를 사용하여, 에틸2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트(1g, 4.3 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(550mg, 62.5%)을 수득하였다.

[0196] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64-8.62 (dd, 1H), 8.32-8.03 (dd, 1H), 7.47-7.44 (q, 1H), 2.86 (s, 3H). LCMS: $m/z = 205.0 (M+1)^+$.

[0197] **중간체 9: 2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성**



[0198]
[0199] **단계 1: 에틸2-(2-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조**

[0200] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(25/4mL) 중의 나트륨 카르보네이트(902mg, 8.51 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(115mg, 0.141 mmol)을 사용하여, (2-플루오로피리딘-3-일)보론산(400mg, 2.83 mmol)을 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(596mg, 3.40 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(400mg, 60.6%)을 수득하였다.

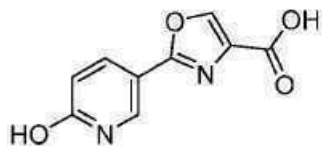
[0201] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.11 (s, 1H), 8.64-8.59 (m, 1H), 8.48-8.47 (d, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 4.38-4.33 (q, 2H), 1.35-1.32 (t, 3H).

[0202] **단계 2: 2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조**

[0203] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/물(10/2mL) 중의 리튬 히드록사이드(213mg, 5.07 mmol)를 사용하여, 에틸2-(2-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트(400mg, 1.69 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(250mg, 71.6%)을 수득하였다.

[0204] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.3-12.9 (bs, 1H), 12.4-12.2 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20-8.17 (dd, 1H), 7.68-7.66 (dd, 1H), 6.41-6.37 (t, 1H). LCMS: $m/z = 207.1 (M+1)^+$.

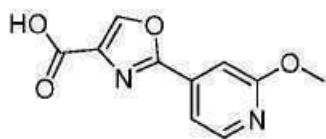
[0205] 중간체 10: 2-(2-히드록시피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0206]

[0207] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/water (2/2mL) 중의 리튬 히드록사이드 (400mg, 10.3 mmol)를 사용하여, 에틸2-(6-플루오로피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실레이트(중간체 7의 단계 1의 생성물)(400mg, 1.69 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(300mg)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 207.1 (M+1)^+$.

[0208] 중간체 11: 2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0209]

[0210] 상기 표제 화합물은, 중간체 7의 합성에 기재된 방법에 따라서 유사한 조건 및 시약을 사용하여 제조되었다.

[0211] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.38 (s, 1H) 8.34-8.32 (d, 1H) 7.53-7.52 (d, 1H) 7.33 (s, 1H) 3.91 (s, 3H). LCMS: $m/z = 221.1 (M+1)^+$.

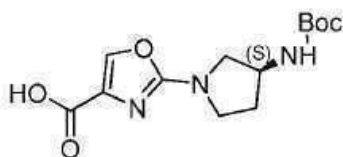
[0212] 하기 중간체들은 상기 중간체 8에 나타난 실험 기록에 따라서 적절한 시약을 사용하여 제조 되었다.

표 1

[0213]

중간체 번호	구조	특성 데이터
12		^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 13.3 (bs, 1H) 8.97 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.58-8.57 (d, 1H) 7.86-7.84 (d, 1H) 2.62 (s, 3H). LCMS: $m/z = 205.0 (M+1)^+$, HPLC: 98.44%.
13		^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 13.3 (bs, 1H) 9.03 (s, 1H) 8.88 (s, 1H) 8.24-8.20 (d, 1H) 7.46-7.43 (d, 1H) 2.54 (s, 3H). LCMS: $m/z = 205.1 (M+1)^+$, HPLC: 97.33%.

[0214] 중간체 14: (S)-2-(3-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0215]

[0216] 단계 1: 에틸(S)-2-(3-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

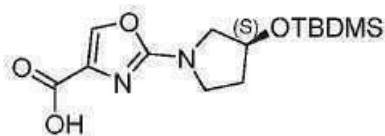
[0217] 에틸2-클로로옥사졸4-카르복실레이트(100mg, 0.5698 mmol), 3급-부틸(S)-피롤리딘-3-일카르보네이트(127mg, 0.6837 mmol), DIPEA(0.284mL, 1.4245 mmol) 및 DMF(5mL)의 혼합물을 120℃ 에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 물을 얼음물로 급냉시키고 DCM으로 추출하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물(170mg, 91.89%)을 수득하였다.

LCMS: $m/z = 270.1$ ($M - t\text{-부틸} + 1$)⁺.

[0218] 단계 2: (S)-2-(3-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조

[0219] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물 (10/1/2mL) 중의 리튬 히드록사이드(33mg, 0.7837 mmol)를 사용하여, 에틸(S)-2-(3-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트(170mg, 0.5224 mmol)을 실온에서 12시간 동안 가수분해시켜 표제 화합물을(150mg, 96.77%) 수득하였다. LCMS: $m/z = 242.0$ ($M - t\text{-부틸} + 1$)⁺.

[0220] 중간체 15: (S)-2-(3-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0221]

[0222] 단계 1: 에틸(S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[0223] 중간체 14의 단계 1에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, DMF (10mL) 중의 나트륨 카르보네이트(453mg, 4.2735 mmol)를 사용하여 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(500mg, 2.8490 mmol)를 (S)-피롤리딘-3-올(298mg, 3.4188 mmol)와 반응시켜, 표제 화합물(535mg, 83.07%)을 수득하였다.

[0224] LCMS: $m/z = 227.1$ ($M + 1$)⁺.

[0225] 단계 2: 에틸(S)-2-(3-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

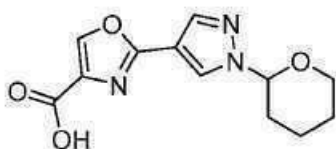
[0226] 실시예 41의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, DMF (5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(429mg, 2.8407 mmol), 이미다졸(396mg, 5.8072 mmol) 및 DMAP (29mg, 0.2367 mmol)를 사용하여, 에틸(S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트(535mg, 2.3672 mmol)를 실온에서 2시간 동안 보호하여, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중의 20% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(520mg, 64.5%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 341.2$ ($M + 1$)⁺.

[0227] 단계 3: (S)-2-(3-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조

[0228] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(10/5/5mL) 중의 리튬 히드록사이드(97mg, 2.2941 mmol)를 사용하여, 에틸(S)-2-(3-((3급-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트(520mg, 1.5294 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(350mg, 73.37%)을 수득하였다.

[0229] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 4.55-4.50(s, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.5-3.4 (d, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 0.9 (s, 9H). LCMS: $m/z = 313.1$ ($M + 1$)⁺.

[0230] 중간체 16: 2-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0231]

[0232] 단계 1: 에틸2-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[0233] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(5/1mL) 중의 나트륨 카르보네이트(283mg, 2.676 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(65mg, 0.089 mmol)를 사용하여, 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(273mg, 0.982 mmol)를 에틸-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(125mg, 0.892 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중

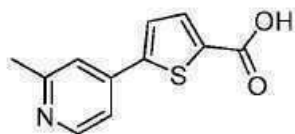
의 20% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg, 43.9%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 292.3 (M+1)^+$.

[0234] **단계 2: 2-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조**

[0235] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(5/2/1mL) 중의 리튬 히드록사이드(50mg, 1.176 mmol)를 사용하여,

[0236] 에틸2-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트(200mg, 0.784 mmol)을 실온에서 1시간 동안 가수분해시켜 표제 화합물(206mg, 100%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 263.9 (M+1)^+$.

[0237] **중간체 17: 5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복시산의 합성**



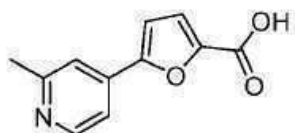
[0238] **단계 1: 메틸5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복실레이트의 제조**

[0240] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 디옥산/물(10/3mL) 중의 칼륨 카르보네이트(576mg, 4.17 mmol), TBAB(100mg, 0.310 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(108mg, 0.1538 mmol)를 사용하여, 메틸5-브로모티오펜-2-카르복실레이트(460mg, 2.08 mmol)을 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(680mg, 3.10 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(552mg, 91%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 234.0 (M+1)^+$.

[0241] **단계 2: 5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복시산의 제조**

[0242] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(10/5/5 mL) 중의 리튬 히드록사이드(200mg, 4.72 mmol)를 사용하여, 5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복실레이트(550mg, 2.36 mmol)을 50℃에서 15분 동안 가수분해시켜 표제 화합물(501mg, 97%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 220.0 (M+1)^+$.

[0243] **중간체 18: 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복시산의 합성**



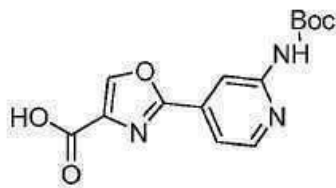
[0244] **단계 1: 메틸5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실레이트의 제조**

[0246] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 디옥산/물(10/3mL) 중의 칼륨 카르보네이트(288mg, 2.08 mmol), TBAB(50mg, 0.156 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(54mg, 0.078 mmol)를 사용하여, 메틸5-브로모푸란-2-카르복실레이트(214mg, 1.0406 mmol)를 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(340mg, 1.561 mmol)과 결합시켜 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(301mg, 89%)을 수득하였다. LCMS: 100%, $m/z = 217.8 (M+1)^+$.

[0247] **단계 2: 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복시산의 제조**

[0248] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(10/5/5 mL) 중의 리튬 히드록사이드(116mg, 2.76 mmol)를 사용하여, 메틸5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실레이트(300mg, 1.38 mmol)를 50℃에서 0.25시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(260mg, 92.8%)을 수득하였다. LCMS: 100%, $m/z = 204.1 (M+1)^+$.

[0249] 중간체 19: 2-(2-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0250]

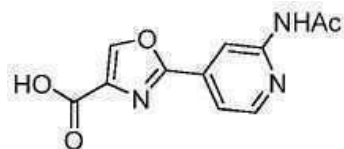
[0251] 단계 1: 에틸2-(2-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[0252] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(10/5mL) 중의 나트륨 카르보네이트(373mg, 3.5131 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(43mg, 0.0585 mmol)을 사용하여, 3급-부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트(487mg, 1.5223 mmol)를 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(165mg, 1.1710 mmol)와 결합시켜 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(200mg, 43.9%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 278.0 (M+1-t-부틸)⁺.

[0253] 단계 2: 2-(2-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조

[0254] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물 (10/5/2mL) 중의 10% 나트륨 히드록사이드 용액(1mL)을 사용하여, 에틸2-(2-((3급-부톡시카르보닐)아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트(145mg, 0.4349 mmol)를 실온에서 10분 동안 가수분해하여 표제 화합물(75mg, 56.81%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 250.0 (M+1-디-t-부틸)⁺.

[0255] 중간체 20: 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0256]

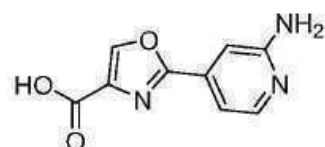
[0257] 단계 1: 에틸2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[0258] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(30/5mL) 중의 나트륨 카르보네이트(106mg, 21.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(259mg, 0.354 mmol)를 사용하여, N-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드(2.78g, 10.04 mmol)를 에틸2-클로로옥사졸-4-카르복실레이트(1g, 7.09 mmol)와 결합시켜 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(680mg, 36%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 276.3 (M+1)⁺.

[0259] 단계 2: 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 제조

[0260] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물(10/1/5mL) 중의 리튬 히드록사이드(84mg, 2 mmol)를 사용하여, 에틸2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트(500mg, 1.81 mmol)를 실온에서 4시간 동안 가수분해시켜 표제 화합물(360mg, 81.08%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 248.1 (M+1)⁺.

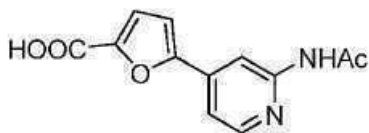
[0261] 중간체 21: 2-(2-아미노피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산의 합성



[0262]

[0263] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물 (30/1/5mL) 중의 리튬 히드록사이드(329mg, 7.85 mmol)를 사용하여, 에틸2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트(중간체 20의 단계 1의 생성물)(900mg, 3.27 mmol)을 실온에서 4시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(750mg, 96%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 206.2 (M+1)⁺.

[0264] **중간체 22: 5-(2-아세트아미도피리딘-4-일)푸란-2-카르복시산의 합성**



[0265]

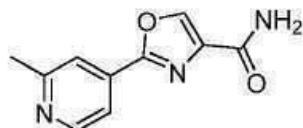
[0266] **단계 1: 메틸5-(2-아세트아미도피리딘-4-일)푸란-2-카르복실레이트의 제조**

[0267] 실시예 1의 단계 7에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, 1,2-디메톡시에탄/물(20/4mL) 중의 나트륨 카르보네이트(1.54g, 14.61mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(178mg, 0.243 mmol)를 사용하여, N-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드(1.91g, 7.317 mmol)를 80℃에서 3시간 동안 메틸5-브로모푸란-2-카르복실레이트(1g, 4.87 mmol)와 결합시켜, 조생성물을 수득하였다. 생성된 조생성물을 용리액으로서 hexan 중의 35% 에틸 아세테이트를 사용한 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(451mg, 35.6%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 261.1 (M+1)⁺.

[0268] **단계 2: 5-(2-아세트아미도피리딘-4-일)푸란-2-카르복시산의 제조**

[0269] 중간체 5의 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응 조건을 사용하고, THF/메탄올/물 (10/5/5mL) 중의 리튬 히드록사이드(73mg, 1.73 mmol)를 사용하여, 에틸2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실레이트(450mg, 1.73 mmol)를 실온에서 2시간 동안 가수분해시켜, 표제 화합물(396mg, 93.17%)을 수득하였다. LCMS: m/z: 247.2 (M+1)⁺.

[0270] **중간체 23: 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 합성**



[0271]

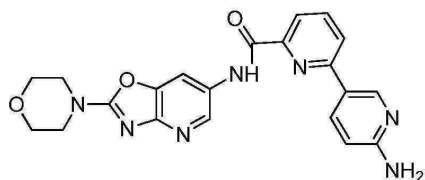
[0272] DMF 중의 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복시산(WO2011/043371)(0.25 g, 1.22 mmol) 용액에 암모늄 클로라이드(0.131 g, 2.45 mmol), EDCI.HCl (0.351 g, 1.83 mmol), HOBT (0.248 g, 1.83 mmol) 및 DIPEA (0.790 g, 6.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 소금물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 농축하여, 흰색 고체로 표제 화합물(0.180 g, 75 %)을 수득하였다.

[0273] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.55(s, 3H);MS (ES): m/z: 204 (M+1)⁺; HPLC: 93.5%

[0274] **실시예**

[0275] **실시예 1**

[0276] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드



[0277]

- [0278] 단계 1: 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올의 제조
- [0279] 피리딘(50mL) 중의 2-아미노피리딘-3-올(5.0g, 45.45 mmol) 및 에틸크산테이트칼륨(8.0g, 49.99 mmol)을 110℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 얼음물을 첨가한 후 농축 HCl로 산성화시켰다. 고체를 여과하여 진공 건조시켜서 표제 화합물(6.0g, 86.95%)을 얻었다.
- [0280] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.24-8.22(d, 1H), 7.90-7.87(d, 1H), 7.30-7.26(m, 1H). LCMS: m/z : 153.0(M+1) $^+$.
- [0281] 단계 2: 2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [0282] 에틸아세테이트(30mL) 중의 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(3.0g, 19.73 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(3.81g, 27.62 mmol) 및 요오드화메틸(3.08g, 21.71 mmol)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석하고, 에틸아세테이트(2x50mL)로 추출한 후, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜서 표제 화합물(3.0g, 93.75%)을 얻었다.
- [0283] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz): δ 8.46-8.44(d, 1H), 7.71-7.68(d, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 2.81(s, 3H). LCMS: m/z : 167.0(M+1) $^+$.
- [0284] 단계 3: 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [0285] THF(5mL) 중의 2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(2.0g, 12.12 mmol)의 용액에 모르폴린(5mL)을 첨가하고 75℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거하여 표제 화합물(2.0g, 83.3%)을 얻었다.
- [0286] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.20-8.10(d, 1H), 7.80-7.70(d, 1H), 7.15-7.00(m, 1H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.63-3.52(m, 4H). LCMS: m/z : 206.5(M+1) $^+$.
- [0287] 단계 4: 2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [0288] 아세트산(10mL) 중의 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘(1.0g, 4.854 mmol)의 용액에 발연 질산(6mL)을 첨가하고 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 얼음을 첨가하고 고체를 여과하여 표제 화합물(800mg, 66.6%)을 얻었다.
- [0289] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.11-9.10(d, 1H), 8.567-8.560(d, 1H), 3.75(s, 8H). LCMS: m/z : 250.9(M+1) $^+$.
- [0290] 단계 5: 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [0291] THF 중의 2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(700mg, 2.8 mmol) 용액에 물(5mL) 중의 염화암모늄(2.37g, 44.80 mmol)과 아연 분말(1.82g, 28.0 mmol)을 첨가하고 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트(등록상표)를 통해 촉매를 여과하고, DCM(2x100mL)으로 추출한 후 용매를 여과 제거하여 표제 화합물(600mg, 97.4%)을 얻었다. LCMS: m/z : 221.1(M+1) $^+$.
- [0292] 단계 6: 6-브로모-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드의 제조
- [0293] DMF(5mL) 중의 2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(600mg, 2.727 mmol), 6-브로모피콜린산(661mg, 3.27 mmol), EDCI.HCl(797mg, 4.09 mmol), HOBt(552mg, 4.09 mmol), DIPEA(1.05g, 8.181 mmol) 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉시키고 에틸아세테이트(2x25mL)로 화합물을 추출한 후, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 생성된 조생성물을 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 여과하고 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 화합물을 용리시켜서 표제 화합물(350mg, 31.8%)을 얻었다.
- [0294] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz): δ 9.79(s, 1H), 8.46-8.45(d, 1H), 8.32-8.31(d, 1H), 8.26-8.23(d, 1H), 7.82-7.68(m, 2H), 3.85-3.67(m, 8H). LCMS: m/z : 405.6(M+1) $^+$.
- [0295] 단계 7: 3급부틸(6-((2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트의 제조

[0296] 밀봉 튜브에, 1,2-디메톡시에탄(10mL) 및 물(2mL) 중의 6-브로모-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일) 피콜린아미드(350mg, 0.866 mmol), 3급부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트(360mg, 1.126 mmol)(중간체 1), 탄산나트륨(275mg, 2.598 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼지하고, Pd(PPh₃)₂Cl₂(31mg, 0.043 mmol)를 첨가하여 95℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하였다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(300mg, 67.11%)을 얻었다. LCMS: m/z: 517.7(M+1)⁺.

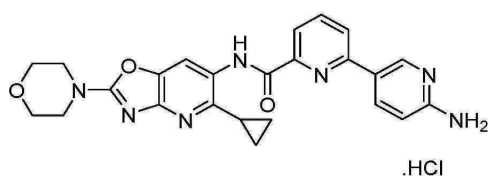
[0297] 단계 8: 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드

[0298] TFA(5mL)를 DCM(1mL) 중의 3급부틸(6-((2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(300mg, 0.580 mmol) 용액에 첨가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(34mg, 14.05%)을 얻었다.

[0299] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.06(s, 1H), 8.96-8.95(d, 1H), 8.58-8.44(d, 1H), 8.44-8.40(dd, 1H), 8.31-8.30(d, 1H), 8.11-7.95(m, 3H), 6.59-6.56(d, 1H), 6.38(s, 2H), 3.75-3.66(m, 8H). LCMS: 98.20%, m/z = 418.1(M+1)⁺. HPLC: 98.32%.

[0300] 실시예 2

[0301] 6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드 히드로클로라이드



[0302]

[0303] 단계 1: 2-아미노-6-클로로피리딘-3-올의 제조

[0304] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 6-클로로-2-니트로피리딘-3-올(35mg, 0.201 mmol)을 THF(2mL) 중의 아연 분말(65mg, 1.005 mmol) 및 염화암모늄(54mg, 1.005 mmol)으로 환원시켜서 표제 화합물(25mg, 89%)을 얻었다. LCMS: m/z: 145.2(M+1)⁺.

[0305] 단계 2: 5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올의 제조

[0306] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피리딘(1mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(33mg, 0.208 mmol)를 사용하여 2-아미노-6-클로로피리딘-3-올(25mg, 0.173 mmol)을 고리화시켜서 표제 화합물(25mg, 78%)을 얻었다.

[0307] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 7.94-7.90(d, 1H), 7.38-7.35(d, 1H). LCMS: m/z: 187.1(M+1)⁺.

[0308] 단계 3: 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0309] 실시예 1의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 에틸아세테이트(10mL) 중의 탄산칼륨(689mg, 4.99 mmol) 및 요오드화메틸(567mg, 3.99 mmol)을 사용하여 5-클로로옥사졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(620mg, 3.33 mmol)을 메틸화시켜서 표제 화합물(720mg, 90%)을 얻었다. LCMS: m/z: 201.1(M+1)⁺.

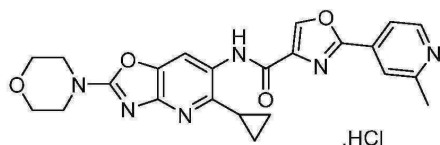
[0310] 단계 4: 5-클로로-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0311] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 모르폴린(2mL) 및 THF(10mL)를 사용하여 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘을 치환시켜서 표제 화합물(750mg, 88%)을 얻었다.

[0312] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.82-7.80(d, 1H), 7.08-7.06(d, 1H), 3.74-3.64(m, 8H). LCMS: m/z: 240.2(M+1)⁺.

- [0313] 단계 5: 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [0314] 실시예 1의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 아세트산(0.2mL) 및 발연 질산(0.1 mL)을 사용하여 100℃ 2시간 동안 5-클로로-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘(50mg)을 질화시켜서 표제 화합물(25mg, 43%)을 얻었다.
- [0315] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.60(s, 1H), 3.72(s, 8H) $^+$.
- [0316] 단계 6: 5-시클로프로필-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [0317] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 크실렌(2mL) 중의 탄산칼륨(24mg, 0.176 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5mg, 0.004 mmol)를 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(25mg, 0.088 mmol)을 시클로프로필 보론산(9mg, 0.105 mmol)과 결합시켜서 조생성물(50mg)을 얻었다. LCMS: m/z : 291.1(M+1) $^+$
- [0318] 단계 7: 5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [0319] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (5mL/1mL/0.5mL) 중의 아연 분말(394mg, 6.068 mmol) 및 염화암모늄(327mg, 6.068 mmol)을 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(220mg, 0.758 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(160mg, 84%)을 얻었다. LCMS: m/z : 261.0(M+1) $^+$.
- [0320] 단계 8: 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드의 제조
- [0321] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(110mg, 0.576 mmol), HOBt(77mg, 0.576 mmol), TEA(0.22mL, 1.538 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.384 mmol)을 6-브로모피콜린산(85mg, 0.423 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(75mg, 44%)을 얻었다. LCMS: m/z : 444.2(M+1) $^+$.
- [0322] 단계 9: 3급부틸(6-((5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트의 제조
- [0323] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄(5mL) 중의 탄산나트륨(53mg, 0.507 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7mg, 0.0084 mmol)를 사용하여 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(75mg, 0.169 mmol)를 3급부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트(65mg, 0.203 mmol)(중간체 1)와 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리체로서 헥산 중의 50% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(50mg, 54%)을 얻었다. LCMS: m/z : 558.2(M+1) $^+$
- [0324] 단계 10: 6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드의 제조
- [0325] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 3급부틸(6-((5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(50mg, 0.089 mmol)를 탈보호하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 90%)을 얻었다.
- [0326] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.78(s, 1H), 9.059-9.055(d, 1H), 8.93-8.90(dd, 1H), 8.40-8.25(bs, 2H), 8.21-8.20(d, 1H), 8.15-8.11(t, 1H), 8.07-8.05(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.12-7.09(d, 1H), 3.71-3.60(m, 8H), 2.20-2.16(m, 1H), 0.91-0.87(m, 4H).
- [0327] LCMS: 96.48%, m/z = 458.2(M+1) $^+$. HPLC: 98.7%.
- [0328] **실시예 3**
- [0329] N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히

드로클로라이드



[0330]

[0331]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(66mg, 0.396 mmol), HOBt(46mg, 0.396 mmol), TEA(0.13mL, 0.923 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 2의 단계 7의 생성물)(60mg, 0.23 mmol)을 2-(2-메틸-피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(71mg, 0.396 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하고 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(20mg, 20%)을 얻었다.

[0332]

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.22(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.85-8.83(d, 1H), 8.25(s, 1H), 8.14-8.13(d, 1H), 7.72(s, 1H), 3.71-3.59(m, 8H), 2.63(s, 3H), 2.17-2.14(m, 1H), 0.89-0.86(m, 4H). LCMS: 93.91%, m/z = 447.1(M+1) $^+$. HPLC: 99.0%.

[0333]

실시예 4

[0334]

N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드



[0335]

[0336]

단계 1: 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0337]

실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피페리딘(8mL) 및 THF(30mL)를 사용하여 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 3의 생성물)(3g, 14.95 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(3g, 90%)을 얻었다. LCMS: m/z = 238.1(M+1) $^+$.

[0338]

단계 2: 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0339]

실시예 20의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 질산칼륨(3.4g, 337 mmol) 및 농축 황산(20mL)을 사용하여 실온에서 3시간 동안 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(4g, 168 mmol)을 질화시켜서 미정제 표제 화합물(4g)을 얻었다. LCMS: m/z = 283.0(M+1) $^+$.

[0340]

단계 3: 6-니트로-2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0341]

5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(300mg, 1.056 mmol) 혼합물을 피페리딘(3mL)과 함께 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 얼음물로 반응을 급냉시키고 고체를 여과하여 표제 화합물(300mg, 86%)을 얻었다. LCMS: m/z : 332.1(M+1) $^+$.

[0342]

단계 4: 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0343]

실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(5mL/1mL/0.5mL) 중의 아연 분말(468mg, 7.207 mmol) 및 염화암모늄(389mg, 7.207 mmol)을 사용하여 6-니트로-2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.90 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(250mg, 92%)을 얻었다. LCMS: m/z : 302.4(M+1) $^+$.

[0344]

단계 5: N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0345]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(94mg, 0.495 mmol), HOBt(66mg, 0.495 mmol), TEA(0.2mL, 1.324 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-

아민(100mg, 0.33 mmol)을 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 3)(108mg, 0.396 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(100mg, 55%)을 얻었다. LCMS: m/z : 557.4(M+1)⁺.

[0346] 단계 6: N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드의 제조

[0347] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl을 사용하여 N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드(100mg, 0.179 mmol)을 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 50%)을 얻었다.

[0348] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.8(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04-7.94(m, 3H), 3.62(s, 4H), 2.94(s, 4H), 1.75(s, 4H), 1.62-1.55(m, 8H). LCMS: 97.91%, m/z = 473.5(M+1)⁺. HPLC: 96.5%.

[0349] 실시예 5

[0350] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



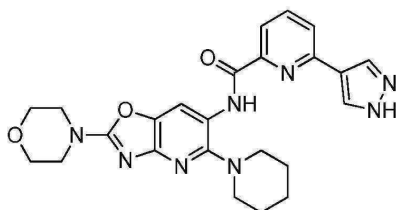
[0351]

[0352] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(94mg, 0.495 mmol), HOBt(66mg, 0.495 mmol), TEA(0.2mL, 1.324 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(100mg, 0.33 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(74mg, 0.363 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(30mg, 20%)을 얻었다.

[0353] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.98(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.91-8.89(d, 1H), 8.51(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.09-8.08(d, 1H), 3.61(m, 7H), 2.98(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.61(s, 7H). LCMS: 100%, m/z = 488.2(M+1)⁺. HPLC: 92.1%.

[0354] 실시예 6

[0355] N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드



[0356]

[0357] 단계 1: 2-모르폴리노-6-니트로-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0358] THF(2mL) 중의 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(30mg, 0.1056 mmol) 용액에 피페리딘(11mg, 0.126 mmol)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 급냉시키고 에틸아세테이트(2x10mL)로 추출한 후, 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 증류 제거하여 표제 화합물(30mg, 89%)을 얻었다. LCMS: m/z : 334.5(M+1)⁺.

[0359] 단계 2: 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0360] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(5mL/1mL/0.5mL) 중의 아연 분말

(468mg, 7.207 mmol) 및 염화암모늄(389mg, 7.207 mmol)을 사용하여 2-모르폴리노-6-니트로-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.900 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(260mg, 96%)을 얻었다. LCMS: m/z : 304.1(M+1)⁺.

[0361] 단계 3: N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0362] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(85mg, 0.445 mmol), HOBt(60mg, 0.445 mmol), TEA(0.2mL, 1.188 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(90mg, 0.297 mmol)을 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 3)(97mg, 0.356 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(60mg, 38%)을 얻었다. LCMS: m/z : 559.6(M+1)⁺.

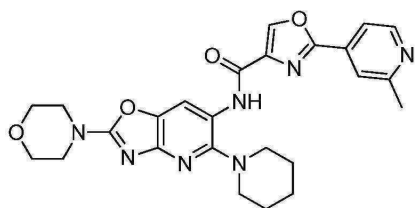
[0363] 단계 4: N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0364] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(2mL)을 사용하여 N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드(60mg, 0.107 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(50mg, 90%)을 얻었다.

[0365] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.80(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.43(s, 2H), 8.05-7.93(m, 3H), 3.76-3.62(m, 8H), 2.98(s, 4H), 1.76(s, 4H), 1.54(s, 2H). LCMS: 92.69%, m/z = 475.5(M+1)⁺. HPLC: 90.31%.

[0366] 실시예 7

[0367] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



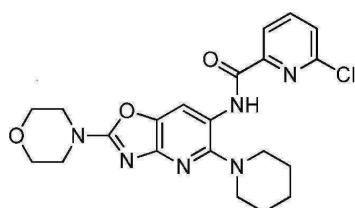
[0368]

[0369] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(94mg, 0.496 mmol), HOBt(66mg, 0.496 mmol), TEA(0.2mL, 1.302 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.331 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(81mg, 0.397 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35mg, 22%)을 얻었다.

[0370] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.80(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.90-8.88(d, 1H), 8.57(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.06-8.04(d, 1H), 3.72-3.61(m, 8H), 2.96(s, 4H), 2.73(s, 3H), 1.81(s, 4H), 1.63(s, 2H). LCMS: 81.6%, m/z = 490.2(M+1)⁺. HPLC: 94.3%.

[0371] 실시예 8

[0372] 6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드



[0373]

[0374] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(66mg, 0.347 mmol), HOBT(46mg, 0.347 mmol), TEA(0.2mL, 0.926 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.2317 mmol)을 6-클로로피콜린산(44mg, 0.278 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35mg, 35%)을 얻었다.

[0375] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.60(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.15-8.14(t, 2H), 7.84-7.81(m, 1H), 3.77-3.60(m, 8H), 2.93-2.10(t, 4H), 1.81(s, 4H), 1.58(s, 2H). LCMS: 99.3%, m/z = 443.2(M+1) $^+$. HPLC: 93.0%.

[0376] 실시예 9

[0377] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드



[0378]

[0379] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(72mg, 0.372 mmol), HOBT(51mg, 0.372 mmol), DIPEA(0.17mL, 0.9933 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 2의 생성물)(75mg, 0.2483 mmol)을 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 4)(61mg, 0.298 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(41mg, 33.0%)을 얻었다.

[0380] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.80(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.06-8.02(t, 1H), 7.98-7.96(d, 1H), 7.92-7.91(d, 1H), 3.92(s, 3H), 3.63(s, 4H), 2.94(s, 4H), 1.76(s, 4H), 1.63(s, 6H), 1.55(s, 2H). LCMS: 98.9%, m/z = 487.2(M+1) $^+$. HPLC: 94.0%.

[0381] 실시예 10

[0382] 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



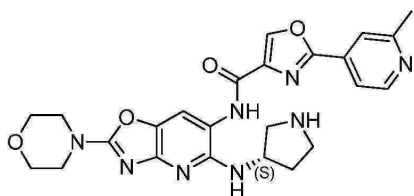
[0383]

[0384] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(72mg, 0.372 mmol), HOBT(51mg, 0.372 mmol), DIPEA(0.17mL, 0.9933 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 2의 생성물)(75mg, 0.2483 mmol)을 2-(2-클로로피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(71mg, 0.298 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(62mg, 45.9%)을 얻었다.

[0385] ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 8.82(s, 1H), 8.64-8.62(d, 1H), 8.14(s, 1H), 8.04-8.03(d, 1H), 3.81(s, 8H), 2.06-1.96(m, 4H), 1.79(s, 8H). LCMS: 84.1%, m/z = 508.2(M+1) $^+$. HPLC: 97.6%.

[0386] 실시예 11

[0387] (S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0388]

[0389] 단계 1: (S)-3급부틸 3-((2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0390] DMF(2mL) 중의 5-알로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 1.0563 mmol) (S)-3급부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(237mg, 1.267 mmol) 및 탄산칼륨(292mg, 2.112 mmol) 용액을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 얼음물로 반응을 급냉시키고 고체를 여과하였다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(350mg, 76.25%)을 얻었다. LCMS: m/z: 435.4(M+1)⁺.

[0391] 단계 2: (S)-3급부틸 3-((6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0392] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(422mg, 6.451 mmol) 및 염화암모늄(691mg, 12.903 mmol)을 사용하여 (S)-3급부틸 3-((2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(350mg, 0.806 mmol)를 환원시켜서 표제 화합물(240mg, 71.8%)을 얻었다. LCMS: m/z: 405.2(M+1)⁺.

[0393] 단계 3: (S)-3급부틸 3-((6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0394] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(82mg, 0.426 mmol), HOBT(58mg, 0.426 mmol), DIPEA(0.199mL, 1.138 mmol)를 사용하여 (S)-3급부틸 3-((6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(115mg, 0.284 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(70mg, 0.341 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(100mg, 59.52%)을 얻었다. LCMS: m/z: 591.4(M+1)⁺.

[0395] 단계 4: (S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0396] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 (S)-3급부틸 3-((6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트(100mg, 0.169 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(9mg, 10.84%)을 얻었다.

[0397] ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz): δ 9.91(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.74–8.73(d, 1H), 8.45(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.76–7.74(d, 1H), 4.50(s, 1H), 4.04–4.03(d, 4H), 3.30–3.00(m, 7H), 2.70(s, 3H), 2.40–1.80(m, 4H), 1.00–0.08(m, 1H). LCMS: 100%. m/z = 491.3(M+1)⁺.

[0398] 실시예 12

[0399] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드



[0400]

[0401] 단계 1: 3-아미노-6-클로로피리딘-2-올의 제조

[0402] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(20m/4mL/2mL) 중의 아연 분말(3.0g, 45.977 mmol) 및 염화암모늄(4.92g, 91.952 mmol)을 사용하여 6-클로로-3-니트로피리딘-2-올(1.0g, 5.747 mmol)을 환원시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 10% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(500mg, 60.97%)을 얻었다.

[0403] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 6.84-6.81(d, 1H), 6.55-6.52(d, 1H). LCMS: m/z: 145.0(M+1)⁺.

[0404] 단계 2: 5-클로로옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-티올의 제조

[0405] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피리딘(8mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(1.1g, 6.875 mmol)을 사용하여 3-아미노-6-클로로피리딘-2-올(900mg, 6.25 mmol)을 고리화시켜서 표제 화합물(1.0g, 86.2%)을 얻었다. LCMS: m/z: 185.0(M+1)⁺.

[0406] 단계 3: 5-클로로-2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘의 제조

[0407] 5-클로로옥사졸로[5,4-b]피리딘-2-티올(550mg, 2.956 mmol) 및 모르폴린(5mL)의 혼합물을 110℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하였다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 40% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(200mg, 28.5%)을 얻었다. LCMS: m/z: 240.0(M+1)⁺.

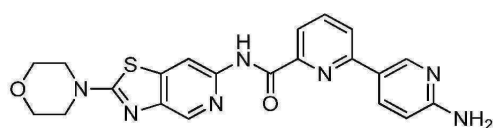
[0408] 단계 4: 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드의 제조

[0409] 밀봉 튜브에, 톨루엔(5mL) 중의 5-클로로-2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘(76mg, 0.316 mmol), 3급부틸(6-카르바모일-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(100mg, 0.316 mmol)(중간체 2) 및 탄산세슘(257mg, 0.79 mmol)을 첨가하고 아르곤을 10분 동안 퍼지하였다. X-Phos(15 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 110℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하였다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(11mg, 10.0%)을 얻었다.

[0410] ¹HNMR(CDC1₃, 300MHz): δ 8.81(s, 1H), 8.25-8.24(d, 1H), 8.10(s, 1H), 7.80-7.75(m, 3H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.25(s, 1H), 3.77-3.62(m, 8H). LCMS: 72.3%, m/z = 418.2(M+1)⁺. HPLC: 96.1%.

[0411] 실시예 13

[0412] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드



[0413]

[0414] 단계-1: 6-클로로 티아졸로[4,5-c]피리딘-2(3H)-티온의 합성

[0415] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(25mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(2.55 g, 15 mmol)을 사용하여 150℃에서 8시간 동안 4,6-디클로로피리딘-3-아민(1.3 g, 7 mmol)을 고리화시켜서 담갈색 고체상의 표제 화합물(1.3 g, 86.6 %)을 얻었다.

[0416] ¹HNMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.2-14.0(b, 1H), 8.274(s, 1H), 7.931(s, 1H); LCMS: 100%, m/z = 201.3(M+1)⁺.

[0417] 단계-2: 4-(6-클로로 티아졸로[4,5-c]피리딘-2-일)모르폴린의 합성

[0418] DCM(4 mL) 중의 6-클로로티아졸로[4,5-c]피리딘-2(3H)-티온(0.3 g, 1.16 mmol) 현탁액에, 0℃에서 옥살릴클로라이드(0.2 mL, 2.38 mmol) 및 DMF(1.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고 그 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고 트리에틸아민(0.66 mL, 4.76 mmol) 및 모르폴린(0.13 mL, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 물로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합쳐 물, 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축

시켰다. 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/n-헥산 3:7)로 정제하여 담갈색 고체상의 표제 화합물(0.14 g, 39.6 %)을 얻었다.

[0419] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.47(s, 1H), 8.04(s, 1H), 3.74-3.72(m, 4H), 3.61-3.59(m, 4H); LCMS: m/z = 256.1(M+1) $^+$.

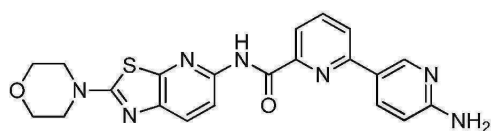
[0420] 단계-3: 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드의 합성

[0421] 실시예 12의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 톨루엔:디옥산(2:2mL) 중의 탄산세슘(0.21 g, 0.64 mmol), XantPhos(0.028g, 0.047mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.015 mg, 0.015 mmol)을 사용하여 4-(6-클로로티아졸로[4,5-c]피리딘-2일)모르폴린(0.081g, 0.32 mmol)을 3급부틸(6-카르바모일-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(중간체 2)(0.1 g, 0.32 mmol)와 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.01 g, 6 %)을 얻었다.

[0422] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.65(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.85(dd, 1H), 8.71(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.22-8.13(m, 4 H), 7.09(d, 1H), 3.73(t, 4H), 3.58(t, 4H). LCMS: 100%, m/z = 434.2(M+1) $^+$.

[0423] 실시예 14

[0424] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드



[0425] 단계 1: 5-클로로티아졸로[5,4-b]피리딘-2-티올의 제조

[0426] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, NMP(40mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(9.81g, 61 mmol)을 사용하여 150℃에서 하룻밤 동안 2,6-디클로로피리딘-3-아민(5g, 30 mmol)을 고리화시켜서 표제 화합물(5.5gr, 92%)을 얻었다.

[0427] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 14.10(bs, 1H), 7.66-7.62(d, 1H), 7.53-7.48(d, 1H). LCMS: m/z : 202.9(M+1) $^+$.

[0428] 단계 2: 4-(5-클로로티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0429] 실시예 4의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 모르폴린(40mL)을 사용하여 5-클로로티아졸로[5,4-b]피리딘-2-티올(5.5g, 27.22 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(4gr, 58%)을 얻었다.

[0430] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 7.83-7.80(d, 1H), 7.42-7.39(d, 1H), 3.75-3.71(m, 4H), 3.61-3.58(m, 4H). LCMS: m/z : 256.0(M+1) $^+$.

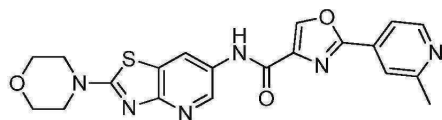
[0431] 단계 3: 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드의 제조

[0432] 실시예 12의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 톨루엔(5mL) 중의 탄산세슘(514mg, 1.582 mmol), X-Phos(30mg, 0.063 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg, 0.031 mmol)을 사용하여 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드(200mg, 0.632 mmol)를 3급부틸(6-카르바모일-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(중간체 2)(177mg, 0.692 mmol)와 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(13mg, 5%)을 얻었다.

[0433] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.06(s, 1H), 9.17-9.16(d, 1H), 8.64-8.60(m, 1H), 8.39(s, 1H), 8.15-8.13(d, 1H), 8.04-7.99(t, 1H), 7.93-7.91(d, 1H), 7.80-7.69(m, 4H), 3.75-3.72(t, 4H), 3.55-3.52(t, 4H). LCMS: 96.5%, m/z = 434.4(M+1) $^+$. HPLC: 95.1%.

[0435] 실시예 15

[0436] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0437]

[0438] 단계 1: 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올의 제조

[0439] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, NMP(40mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(9.24gr, 57 mmol)을 사용하여 150℃에서 하룻밤 동안 3-브로모피리딘-2-아민(5gr, 28 mmol)을 고리화시켜서 표제 화합물(4.2gr, 88%)을 얻었다.

[0440] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.37-8.35(m, 1H), 8.15-8.12(m, 1H), 7.32-7.28(q, 1H) LCMS: m/z: 169.1(M+1) $^+$.

[0441] 단계 2: 4-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0442] 실시예 4의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 모르폴린(20mL)을 사용하여 110℃에서 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(4.2gr, 25 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(3g, 55%)을 얻었다.

[0443] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8.32-8.30(dd, 1H), 8.22-8.18(dd, 1H), 7.07-7.03(q, 1H), 3.76-3.72(m, 4H), 3.62-3.59(m, 4H). LCMS: m/z: 222.3(M+1) $^+$.

[0444] 단계 3: 4-(6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0445] 실시예 1의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 아세트산(5mL) 및 발연 질산(10mL)을 사용하여 100℃에서 하룻밤 동안 4-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(2.5g, 11.3 mmol)을 질화시켜서 표제 화합물(1.5g, 50%)을 얻었다.

[0446] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.15-9.09(m, 2H), 3.70-3.60(bs, 8H).

[0447] 단계 4: 2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0448] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(977mg, 15.03 mmol) 및 염화암모늄(812mg, 15.03 mmol)을 사용하여 4-(6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(500mg, 1.879 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(430mg, 97%)을 얻었다.

[0449] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 7.75-7.74(d, 1H), 7.36-7.35(d, 1H), 5.10-5.05(bs, 2H), 3.73-3.70(m, 4H), 3.48-3.34(m, 4H). LCMS: m/z: 237.4(M+1) $^+$.

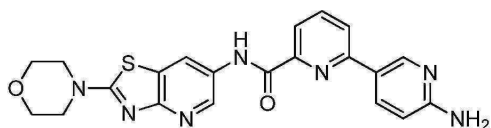
[0450] 단계 5: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0451] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(133mg, 0.699 mmol), HOBt(94mg, 0.69 mmol), DIPEA(0.2mL, 1.165 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(110mg, 0.466 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(95mg, 0.466 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 조생성물을 예비 HPLC로 더 정제하여 표제 화합물(28mg, 15%)을 얻었다.

[0452] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.45(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.70-8.63(d, 1H), 8.65-8.62(dd, 2H), 7.89(s, 1H), 7.80-7.75(d, 1H), 3.77-3.72(t, 4H), 3.62-3.60(t, 4H), 2.60(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 423.2(M+1) $^+$. HPLC: 96.9%.

[0453] 실시예 16

[0454] 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드



[0455]

[0456] 단계 1: 6-브로모-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드의 제조

[0457] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(698mg, 5.4 mmol), HOBt(239mg, 1.76 mmol), DIPEA(338mL, 1.76 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 15의 단계 4의 생성물)(320mg, 1.35 mmol)을 6-브로모피콜린산(356mg, 1.76 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(250mg, 43.9%)을 얻었다. LCMS: m/z: 421.6(M+1)⁺.

[0458] 단계 2: 3급부틸(6-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트의 제조

[0459] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄(8mL) 중의 탄산나트륨(188mg, 1.77 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(22mg, 0.029 mmol)를 사용하여 6-브로모-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(250mg, 0.59 mmol)를 3급부틸(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)카르바메이트(151mg, 0.71 mmol)(중간체 1)와 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 0.2-2.0% 메탄올을 사용하여 콤비플래시(Combiflash)로 정제하여 표제 화합물(120mg, 37.8%)을 얻었다. LCMS: m/z: 534.2(M+1)⁺.

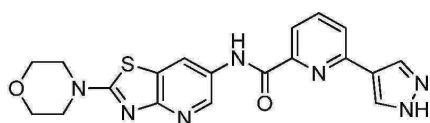
[0460] 단계 3: 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드의 제조

[0461] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(12mL)를 사용하여 3급부틸(6-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카르바메이트(120mg, 0.22 mmol)를 탈보호하여 표제 화합물(80mg, 82%)을 얻었다.

[0462] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.65(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.45-8.42(d, 1H), 8.08-7.95(m, 3H), 6.59-6.56(d, 1H), 6.38(s, 2H), 3.76-3.74(t, 4H), 3.63-3.62(t, 4H). LCMS: 98.9%, m/z = 434.1(M+1)⁺. HPLC: 95.9%.

[0463] 실시예 17

[0464] N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드



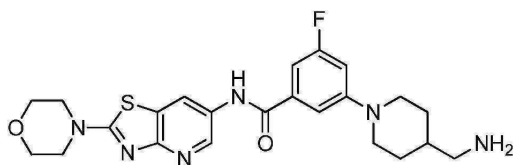
[0465]

[0466] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄(5mL) 중의 탄산나트륨(151mg, 1.431 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(35mg, 0.0477 mmol)를 사용하여 6-브로모-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(실시예 16의 단계 1의 생성물)(200mg, 0.477 mmol)를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(111mg, 0.572 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(14mg, 8%)을 얻었다.

[0467] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.2(s, 1H), 10.60(s, 1H), 8.70-8.60(m, 3H), 8.40(s, 1H), 8.02-7.91(m, 3H), 3.76-3.74(t, 4H), 3.62-3.60(t, 4H). LCMS: 100%, m/z = 408.1(M+1)⁺. HPLC: 97.9%.

[0468] 실시예 18

[0469] 3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드



[0470]

[0471] 단계 1: 3급부틸((1-(3-플루오로-5-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트

[0472] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(72mg, 0.381 mmol), HOBt(52mg, 0.381 mmol), DIPEA(98mg, 0.762 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 15의 단계 4의 생성물)(60mg, 0.254 mmol)을 3-(4-((3급부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산(중간체 5)(98mg, 0.279 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(130mg, 90.2%)을 얻었다. LCMS: m/z: 571.2(M+1)⁺.

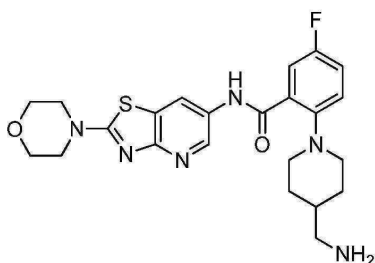
[0473] 단계 2: 3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드

[0474] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(4.7mL)을 사용하여 3급부틸((1-(3-플루오로-5-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트(130mg, 0.228 mmol)를 탈보호화하여 미정제 화합물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(55mg, 47.8%)을 얻었다.

[0475] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 10.74(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.96(s, 3H), 7.41(s, 1H), 7.14-7.01(m, 2H), 3.69-3.68(m, 6H), 2.83-2.73(m, 5H), 2.27(s, 1H), 1.85-1.81(m, 4H), 1.30-1.23(m, 3H). LCMS: 100%, m/z = 471.5(M+1)⁺. HPLC: 97.9%.

[0476] 실시예 19

[0477] 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드



[0478]

[0479] 단계 1: 3급부틸((1-(4-플루오로-2-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트의 제조

[0480] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(121mg, 0.65 mmol), HOBt(85mg, 0.635 mmol), TEA(0.3mL, 1.694 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 15의 단계 4의 생성물)(100mg, 0.423 mmol)을 2-(4-((3급부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조산(중간체 6)(164mg, 0.466 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(50mg, 21%)을 얻었다. LCMS: m/z: 571.3(M+1)⁺.

[0481] 단계 2: 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드 히드로클로라이드의 제조

[0482] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(4.7mL)을 사용하여 3급부틸((1-(4-플루오로-2-((2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카르바모일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트(50mg, 0.087 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(40mg, 90%)을 얻었다.

[0483] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 11.93(s, 1H), 8.87-8.86(d, 1H), 8.70-8.69(d, 1H), 8.20-7.98(m, 3H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 3.77-3.75(t, 4H), 3.75-3.67(t, 4H), 3.22-3.19(m, 2H), 2.82-2.72(m, 4H), 1.89-1.85(m, 3H), 1.40-1.36(m, 2H). LCMS: 100%, m/z = 471.3(M+1) $^+$. HPLC: 96.8%.

[0484] 실시예 20

[0485] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0486]

[0487] 단계 1: 5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올의 제조

[0488] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, NMP(5mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(2.35g, 14.71 mmol)을 사용하여 165°C에서 하룻밤 동안 3-브로모-6-클로로피리딘-2-아민(1.8g, 8.653 mmol)을 고리화시켜서 조생성물(2.0g)을 얻었다. LCMS: m/z : 202.9(M+1) $^+$.

[0489] 단계 2: 5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0490] 실시예 1의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 에틸아세테이트(10mL) 중의 탄산칼륨(2.71g, 19.7 mmol) 및 요오드화메틸(2.1g, 14.775 mmol)을 사용하여 5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(2g, 9.850 mmol)을 메틸화시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 20% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(500mg, 23.8%)을 얻었다.

[0491] ^1H NMR(CDC1 $_3$, 300MHz): δ 8.02-8.00(d, 1H), 7.37-7.24(m, 2H), 2.85(s, 3H).

[0492] 단계 3: 4-(5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0493] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 모르폴린(1mL) 및 THF(1mL)를 사용하여 5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(500mg, 2.314 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(450mg, 76.2%)을 얻었다.

[0494] ^1H NMR(CDC1 $_3$, 400MHz): δ 7.82-7.80(d, 1H), 7.04-7.01(d, 1H), 3.84-3.83(m, 4H), 3.75-3.71(m, 4H). LCMS: m/z : 256.0(M+1) $^+$.

[0495] 단계 4: 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0496] 질산칼륨(266mg, 2.64 mmol)을 농축 황산(5mL) 중의 4-(5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(450mg, 1.764 mmol) 용액에 첨가하여 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 물질에 얼음물을 첨가하고 고체를 여과하여 표제 화합물(450mg, 86.0%)을 얻었다.

[0497] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.06(s, 1H), 3.75(s, 8H). LCMS: m/z : 301.0(M+1) $^+$.

[0498] 단계 5: 4-(6-니트로-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0499] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(5mL) 중의 피페리딘(0.5mL)을 사용하여 75°C에서 2시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(450mg, 1.50 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(450mg, 85.7%)을 얻었다. LCMS: m/z : 350.1(M+1) $^+$.

[0500] 단계 6: 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0501] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H $_2$ O(10/2mL/1mL) 중의 아연 분말(600mg, 9.136 mmol) 및 염화암모늄(1.0g, 18.272 mmol)을 사용하여 4-(6-니트로-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(400mg, 1.142 mmol)을 환원시켜서 조생성물(400mg)을 얻었다. LCMS: m/z :

320.25(M+1)⁺.

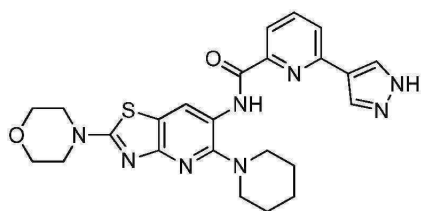
[0502] 단계 7: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0503] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(90mg, 0.47 mmol), HOBt(64mg, 0.47 mmol), DIPEA(101mg, 0.782 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.313 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(64mg, 0.313 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 47.5%)을 얻었다.

[0504] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.80(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.90-8.88(m, 2H), 8.19(s, 1H), 8.07-8.06(m, 1H), 3.73-3.72(t, 4H), 3.60-3.58(t, 4H), 3.03-2.90(t, 4H), 2.66(s, 3H), 1.88-1.79(t, 4H), 1.65-1.58(m, 2H). LCMS: 90.4%, m/z = 506.3(M+1)⁺. HPLC: 92.6%.

[0505] 실시예 21

[0506] N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아מיד



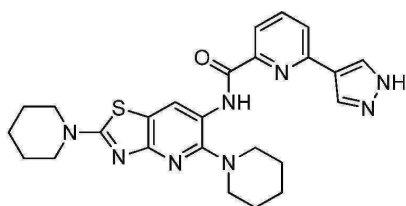
[0507]

[0508] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(90mg, 0.47 mmol), HOBt(64mg, 0.47 mmol), DIPEA(101mg, 0.782 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(100mg, 0.313 mmol)을 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 3)(90mg, 0.313 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 상기 조생성물을 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 탈보호화하여 미정제 화합물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(30mg, 43.5%)을 얻었다.

[0509] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.80(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.39(s, 2H), 8.05-7.98(m, 3H), 3.73-3.58(m, 8H), 2.99-2.90(m, 4H), 1.75-1.68(m, 4H), 1.54-1.48(m, 2H). LCMS: 85.0%, m/z = 491.3(M+1)⁺. HPLC: 95.7%.

[0510] 실시예 22

[0511] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아מיד



[0512]

[0513] 단계 1: 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0514] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피페리딘(1mL) 및 THF(mL)를 사용하여 75°C에서 2시간 동안 5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(450mg, 2.314 mmol)을 치환시켜서 조생성물(500mg)을 얻었다. LCMS: m/z: 254.0(M+1)⁺.

[0515] 단계 2: 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0516] 질산칼륨(71mg, 2.657 mmol)을 농축 염산(5mL) 중의 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(450mg, 1.771 mmol) 용액에 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 물질에 얼음물을 첨가하고 고체를 여과하

여 표제 화합물(400mg, 75.5%)을 얻었다. LCMS: m/z : 299.0(M+1)⁺.

[0517] 단계 3: 6-니트로-2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0518] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(5mL) 중의 피페리딘(2.0mL)을 사용하여 75℃에서 30분 동안 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(400mg, 1.337 mmol)을 치환시켜서 조생성물(400mg)을 얻었다. LCMS: m/z : 348.1(M+1)⁺.

[0519] 단계 4: 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0520] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(10mL) 중의 아연 분말(597mg, 9.192 mmol) 및 염화암모늄(974mg, 18.384 mmol)을 사용하여 6-니트로-2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(400mg, 1.149 mmol)을 환원시켜서 조생성물(320mg)을 얻었다. LCMS: m/z : 318.1(M+1)⁺.

[0521] 단계 5: N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0522] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(90mg, 0.472 mmol), HOBt(63mg, 0.472 mmol), DIPEA(101mg, 0.787 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.315 mmol)을 6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 3)(77mg, 0.378 mmol)과 결합시켜서 조생성물(140mg)을 얻었다. LCMS: m/z : 573.3(M+1)⁺.

[0523] 단계 6: N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0524] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드(140mg, 0.244)를 탈보호화하여 미정제 화합물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 32.3%)을 얻었다.

[0525] ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.94(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.17-8.03(m, 3H), 3.90-3.82(m, 4H), 3.33-3.32(m, 4H), 1.90-1.83(m, 10H), 1.69-1.68(m, 2H). LCMS: 99.0%, m/z = 489.5(M+1)⁺. HPLC: 96.2%.

[0526] 실시예 23

[0527] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0528]

[0529] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(90mg, 0.472 mmol), HOBt(63mg, 0.472 mmol), DIPEA(101mg, 0.787 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 22의 단계 4의 생성물)(100mg, 0.315 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(77mg, 0.378 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(45mg, 26.5%)을 얻었다.

[0530] ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz): δ 9.00(s, 1H), 8.96-8.94(d, 1H), 8.77(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.52-8.50(d, 1H), 3.90-3.81(m, 4H), 3.50-3.41(m, 4H), 2.94(s, 3H), 1.89-1.75(m, 12H). LCMS: 80.0%, m/z = 504.2(M+1)⁺. HPLC: 98.4%.

[0531] 실시예 24

[0532] N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0533] 단계 1: 2,5-디모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0535] 실시예 4의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(175mg, 0.6147 mmol)을 모르폴린(2mL)과 함께 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(190mg, 92.23%)을 얻었다.

[0536] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 8.14(s, 1H), 3.84-3.81(m, 12H), 3.49-3.45(m, 4H). LCMS: $m/z = 336.0(\text{M}+1)^+$.

[0537] 단계 2: 2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0538] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(297mg, 4.5329 mmol) 및 염화암모늄(485mg, 9.0659 mmol)을 사용하여 2,5-디모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(190mg, 0.5666 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(150mg, 86.70%)을 얻었다.

[0539] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 6.97(s, 1H), 3.87-3.66(m, 14H), 3.12-3.10(t, 4H). LCMS: $m/z = 306.1(\text{M}+1)^+$.

[0540] 단계 3: N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0541] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(66mg, 0.343 mmol), HOBt(47mg, 0.343 mmol), DIPEA(0.16mL, 0.917 mmol)를 사용하여 2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(70mg, 0.229 mmol)을 2-(피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(56mg, 0.275 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(61mg, 50.41%)을 얻었다.

[0542] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$: δ 8.90-8.88(m, 2H), 8.7(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 3.99-3.95(t, 4H), 3.84-3.83(t, 4H), 3.78-3.76(t, 4H), 3.20-3.18(t, 4H), 2.92(s, 3H). LCMS: $m/z = 492.0(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.10%.

[0543] 실시예 25

[0544] N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0545] 단계 1: 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0547] 실시예 4의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(175mg, 0.6147 mmol)을 N-메틸피페라진(185mg, 1.844 mmol)과 함께 75℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(200mg, 93.45%)을 얻었다. $m/z = 349.3(\text{M}+1)^+$.

[0548] 단계 2: 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0549] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(301mg, 4.5977 mmol) 및 염화암모늄(492mg, 9.1954 mmol)을 사용하여 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(200mg, 0.5747 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(150mg, 81.96%)을 얻었다. LCMS: m/z = 319.4(M+1)⁺.

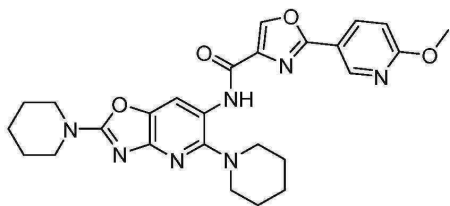
[0550] 단계 3: N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0551] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(64mg, 0.3298 mmol), HOBt(45mg, 0.3298 mmol), DIPEA(0.145mL, 0.8794 mmol)를 사용하여 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(70mg, 0.2198 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(54mg, 0.2638 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하고 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(50mg, 42.01%)을 얻었다.

[0552] ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.91(m, 2H), 8.70(s, 1H), 8.60-8.55(m, 2H), 3.85-3.82(t, 4H), 3.76-3.74(t, 4H), 3.67-3.30(m, 8H), 3.04(s, 3H), 2.93(s, 3H). m/z = 505.3(M+1)⁺. HPLC: 97.92%.

[0553] 실시예 26

[0554] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0555]

[0556] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.3476 mmol), HOBt(47mg, 0.3476 mmol), DIPEA(0.162mL, 0.9271 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.2317 mmol)을 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(62mg, 0.2781 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(10mg, 8.54%)을 얻었다.

[0557] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.77(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.85-8.84(d, 1H), 8.60(s, 1H), 8.27-8.24(dd, 1H), 7.10-7.07(d, 1H), 3.95(s, 3H), 3.62-3.60(t, 4H), 2.94-2.91(t, 4H), 1.90(s, 4H), 1.77-1.50(s, 8H). LCMS: m/z = 504.2(M+1)⁺. HPLC: 97.23%.

[0558] 실시예 27

[0559] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0560]

[0561] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.3476 mmol), HOBt(47mg, 0.3476 mmol), DIPEA(0.162mL, 0.9271 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.2317 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 8)(57mg, 0.2781 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(50mg,

44.24%)을 얻었다.

[0562] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.79(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.639-8.631(d, 2H), 8.33-8.30(d, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 3.61-3.60(m, 4H), 2.97(s, 3H), 2.90-2.88(t, 4H), 1.80-1.70(m, 4H), 1.61-1.50(m, 8H). LCMS: m/z = 488.2(M+1) $^+$. HPLC: 97.55%.

[0563] **실시예 28**

[0564] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0565]

[0566] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.348 mmol), HOBt(47mg, 0.348 mmol), DIPEA(75mg, 0.581 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.232 mmol)을 2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 9)(48mg, 0.232 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(75mg, 66.3%)을 얻었다.

[0567] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.4(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H), 7.70-7.69(d, 1H), 6.45-6.42(t, 1H), 3.62(s, 4H), 2.90-2.89(m, 4H), 1.90-1.77(m, 4H), 1.69-1.55(m, 8H). LCMS: m/z = 490.1(M+1) $^+$. HPLC: 90.22%.

[0568] **실시예 29**

[0569] 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



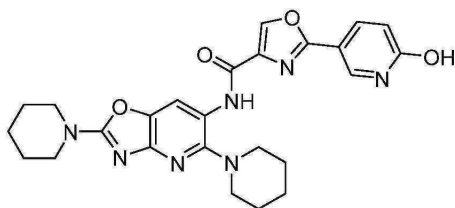
[0570]

[0571] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.348 mmol), HOBt(47mg, 0.348 mmol), DIPEA(75mg, 0.581 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.232 mmol)을 2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 9)(48mg, 0.232 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(65mg, 57.5%)을 얻었다.

[0572] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.30(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.24-8.13(d, 1H), 7.70-7.64(d, 1H), 6.50-6.30(t, 1H), 3.73-3.72(m, 4H), 3.63-3.62(m, 4H), 2.90-2.89(m, 4H), 1.90-1.76(m, 4H), 1.64-1.54(m, 2H). LCMS: m/z = 492.0(M+1) $^+$. HPLC: 90.53%.

[0573] **실시예 30**

[0574] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



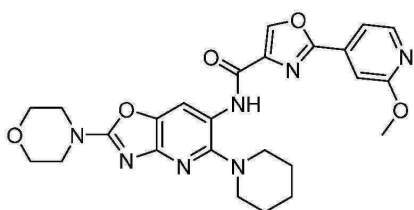
[0575]

[0576] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(70mg, 0.371 mmol), HOBt(50mg, 0.371 mmol), DIPEA(0.2mL, 0.99 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(75mg, 0.247 mmol)을 2-히드록시피리딘-5일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 10)(61mg, 0.297 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(25mg, 21%)을 얻었다.

[0577] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 12.30(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.14-8.02(d, 1H), 7.98-7.88(d, 1H), 6.68-6.53(d, 1H), 3.64-3.52(m, 4H), 2.94-2.92(t, 4H), 1.84-1.73(m, 4H), 1.70-1.54(m, 8H). LCMS: m/z = 490.2(M+1) $^+$. HPLC: 93.74%.

[0578] 실시예 31

[0579] 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0580]

[0581] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.346 mmol), HOBt(47mg, 0.346 mmol), DIPEA(0.161mL, 0.929 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.230 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 11)(57mg, 0.276 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7mg, 6.03%)을 얻었다.

[0582] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz): δ 10.0(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.38-8.33(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.38(s, 1H), 5.34(s, 1H), 4.10(s, 3H), 3.80-3.70(d, 8H), 3.05(s, 4H), 1.89-1.82(m, 4H), 1.65-1.63(bs, 2H). LCMS: m/z = 506.2(M+1) $^+$. HPLC: 95.81%.

[0583] 실시예 32

[0584] 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0585]

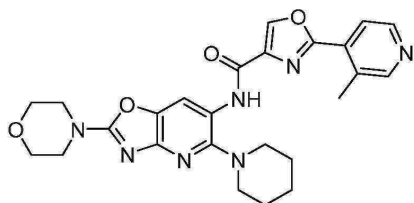
[0586] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.346 mmol), HOBt(47mg, 0.346 mmol), DIPEA(0.161mL, 0.929 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.230 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카

르복실산(중간체 8)(57mg, 0.276 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7mg, 6.03%)을 얻었다.

[0587] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.91(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.78-8.77(d, 1H), 8.65-8.62(m, 2H), 7.76-7.75(t, 1H), 3.73-3.61(m, 8H), 3.08(s, 3H), 2.94-2.75(m, 4H), 1.76-1.65(m, 4H), 1.60-1.55(m, 2H). LCMS: m/z = 490.2(M+1) $^+$. HPLC: 96.28%.

[0588] **실시예 33**

[0589] 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



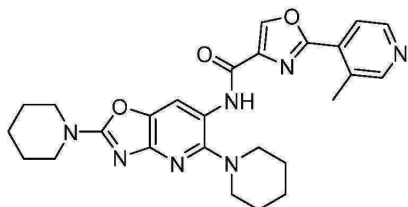
[0590]

[0591] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5 mL) 중에서 EDCI.HCl(77mg, 0.397 mmol), HOBt(38mg, 0.278 mmol), DIPEA(0.12mL, 0.927 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)을 2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 12)(80mg, 0.265 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(121mg, 93%)을 얻었다.

[0592] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.90(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.75-8.60(m, 3H), 7.95-7.86(d, 1H), 3.80-3.52(m, 8H), 2.95-2.85(m, 4H), 2.80(s, 3H), 1.80-1.68(m, 4H), 1.66-1.50(m, 2H). LCMS: m/z = 490.4(M+1) $^+$. HPLC: 95.93%.

[0593] **실시예 34**

[0594] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



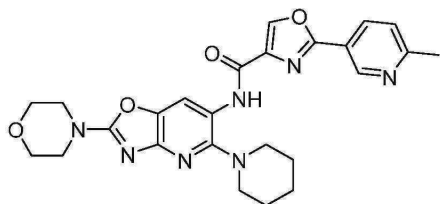
[0595]

[0596] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(77mg, 0.397 mmol), HOBt(38mg, 0.278 mmol), DIPEA(0.12mL, 0.927 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(54mg, 0.265 mmol)을 2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 12)(80mg, 0.265 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(117mg, 91%)을 얻었다.

[0597] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.90(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.68-8.60(m, 2H), 7.90-7.85(d, 1H), 3.70-3.60(m, 4H), 2.95-2.85(m, 4H), 2.80(s, 3H), 1.80-1.70(m, 4H), 1.68-1.50(m, 8H). LCMS: 98.99%, m/z = 488.4(M+1) $^+$. HPLC: 97.00%.

[0598] **실시예 35**

[0599] 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0600]

[0601] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(67mg, 0.346 mmol), HOBt(47mg, 0.346 mmol), DIPEA(0.201mL, 1.153 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.230 mmol)을 2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 13)(57mg, 0.276 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(30mg, 24.79%)을 얻었다.

[0602] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.85(s, 1H), 9.147-9.142(d, 1H), 9.04(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.37-8.35(dd, 1H), 7.64-7.62(d, 1H), 3.74-3.72(m, 4H), 3.64-3.62(m, 4H), 3.15-2.90(m, 4H), 2.62(s, 3H), 1.90-1.75(m, 4H), 1.70-1.55(m, 2H). LCMS: 98.39%, m/z = 490.0(M+1) $^+$. HPLC: 95.97%.

[0603] 실시예 36

[0604] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드



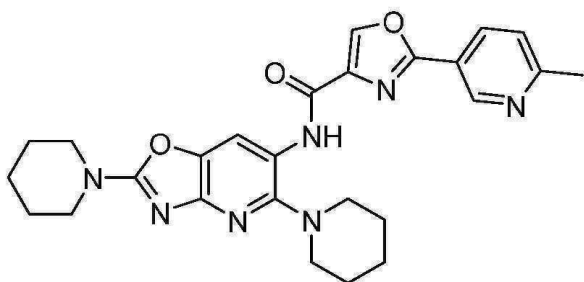
[0605]

[0606] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL)중에서 EDCI.HCl(76mg, 0.3960 mmol), HOBt(38mg, 0.2772 mmol), DIPEA(0.103mg, 0.7920 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(80mg, 0.2640 mmol)을 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 4)(65mg, 0.3168 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(75mg, 58.59%)을 얻었다.

[0607] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.9(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10-7.90(m, 3H), 4.00(s, 3H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.69-3.60(m, 4H), 3.0(s, 4H), 1.80(s, 4H), 1.55(s, 2H). LCMS: 100%, m/z = 489.3(M+1) $^+$. HPLC: 96.26%.

[0608] 실시예 37

[0609] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0610]

[0611] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(77mg, 0.398 mmol), HOBt(38mg, 0.279 mmol), DIPEA(0.102mg, 0.797 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 4의 단계 4의 생성물)(80mg, 0.265 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-5-일)옥사졸-5-카르복실산(중간

체 13)(60mg, 0.292 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(90mg, 69.7%)을 얻었다.

[0612] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.83(s, 1H), 9.11(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.27-8.25(dd, 1H), 7.54-7.52(d, 1H), 3.63(s, 4H), 2.94-2.93(t, 4H), 2.58(s, 3H), 1.82(s, 4H), 1.63(s, 8H). LCMS: 98.89%, m/z = 488.2(M+1) $^+$. HPLC: 98.54%.

[0613] **실시예 38**

[0614] (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0615]

[0616] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0617] 둥근 바닥 플라스크에, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(157mg, 0.555 mmol), 3급부틸(S)-피롤리딘-3-일카르바메이트(125mg, 0.555 mmol), 탄산칼륨(238mg, 1.722 mmol) 및 DMF(5mL)를 넣고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얼음물을 첨가하고 고체를 여과하여 진공 하에 건조시켜서 조생성물을 얻었으며, 이것을 그대로 다음 단계에 사용하였다. LCMS: m/z = 435.2(M+1) $^+$. HPLC: 80.36%.

[0618] 단계 2: 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0619] 위에서 얻은 미정제 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트를 메탄올(30mL)에 용해하고 10% Pd/C(25mg)를 첨가하여 수소 벌룬 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 농축시켜서 표제 화합물(71mg, 32%)을 얻었다. LCMS: m/z = 405.2(M+1) $^+$. HPLC: 79.86%.

[0620] 단계 3: 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0621] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(4mL) 중의 EDCI.HCl(98mg, 0.512 mmol), HOBt(46mg, 0.341 mmol), DIPEA(0.148mg, 1.1384 mmol)를 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(70mg, 0.341 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(115mg, 0.284 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(152mg, 91%)을 얻었다. LCMS: m/z = 591.6(M+1) $^+$. HPLC: 86.43%.

[0622] 단계 4: (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

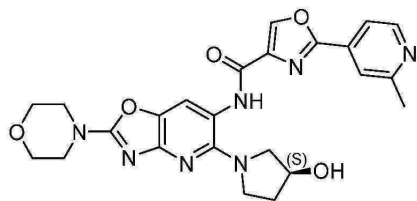
[0623] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(150mg, 0.2542 mmol)를 탈보호하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(58mg, 97%)을 얻었다.

[0624] $^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD, 400MHz): δ 8.97(s, 1H), 8.93-8.91(d, 1H), 8.64(s, 1H), 8.56-8.55(d, 1H), 8.02(s, 1H), 4.02-3.67(m, 13H), 2.90(s, 3H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.25-2.05(m, 1H). LCMS: 96.74%, m/z = 491.4(M+1) $^+$. HPLC: 95.27%.

[0625] **실시예 39**

[0626] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-

4-카르복사미드



[0627]

[0628] 단계 1: (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0629]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(291mg, 2.112 mmol)과 DMF(5mL)를 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(200mg, 0.704 mmol)을 (S)-피롤리딘-3-올(61mg, 0.704 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(195mg, 82%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 335.9(M+1)^+$.

[0630]

단계 2: (S)-1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0631]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올(40mL) 중의 10% Pd/C(50mg)를 사용하여 (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(194mg, 0.579 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(162mg, 92%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 306.1(M+1)^+$.

[0632]

단계 3: (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0633]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(151mg, 0.789 mmol), HOBt(75mg, 0.5523 mmol), DIPEA(0.272mg, 2.104 mmol)를 사용하여 (S)-1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(160mg, 0.526 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(108mg, 0.526 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(45mg, 17%)을 얻었다.

[0634]

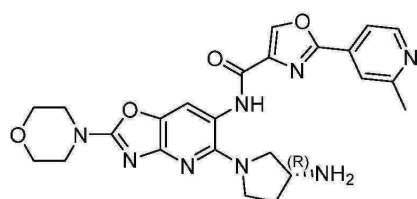
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$: δ 8.70(s, 1H), 8.64-8.63(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.94-7.93(d, 1H), 7.87(s, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 3.84-3.71(m, 10H), 3.70-3.47(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.13-2.10(m, 1H), 2.00-1.80(m, 1H). LCMS: 100%, $m/z = 492.2(M+1)^+$. HPLC: 97.90%.

[0635]

실시예 40

[0636]

(R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0637]

[0638] 단계 1: 3급부틸(R)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0639]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(183mg, 1.33 mmol)과 DMF(5mL)를 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(126mg, 0.444 mmol)을 3급부틸(R)-피롤리딘-3-일카르바메이트(100mg, 0.444 mmol)로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(127mg, 66%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 435.2(M+1)^+$.

[0640]

단계 2: 3급부틸(R)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0641]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올(20mL) 중의 10% Pd/C(25mg)를 사용하여 (R)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(126mg, 0.290 mmol)를

환원시켜서 표제 화합물(102mg, 87%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 405.3(M+1)^+$.

[0642] 단계 3: 3급부틸(R)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0643] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(72mg, 0.3712 mmol), HOBt(35mg, 0.2599 mmol), DIPEA(0.128mg, 0.990 mmol)를 사용하여 3급부틸(R)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(100mg, 0.2475 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(51mg, 0.2475 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(73mg, 51%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 591.1(M+1)^+$.

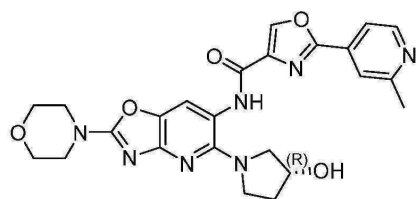
[0644] 단계 4: (R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0645] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 3급부틸(R)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(73mg, 0.123 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(32mg, 53%)을 얻었다.

[0646] ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz): δ 9.72(s, 1H), 8.65-8.63(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.93-7.90(t, 2H), 3.84-3.81(t, 4H), 3.70-3.64(m, 7H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H). LCMS: 96.75%, $m/z = 491.2(M+1)^+$. HPLC: 95.80%.

[0647] 실시예 41

[0648] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0649]

[0650] 단계 1: (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0651] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(291mg, 2.112 mmol) 및 DMF(5mL)을 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(200mg, 0.704 mmol)을 (R)-피롤리딘-3-올(61mg, 0.704 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(231mg, 98.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 336.1(M+1)^+$.

[0652] 단계 2: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0653] DMF(5mL) 중의 (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(230mg, 0.698 mmol) 용액에 TBDMS 클로라이드(124mg, 0.822 mmol) 및 이미다졸(116mg, 1.70 mmol)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(310mg, 99%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 450.3(M+1)^+$.

[0654] 단계 3: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0655] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올(20mL) 중의 10% Pd/C(30mg)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(308mg, 0.685 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(235mg, 81%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 420.2(M+1)^+$.

[0656] 단계 4: (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0657] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(180mg, 0.840 mmol), HOBt(81mg, 0.5863 mmol), DIPEA(0.290mg, 2.237 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(234mg, 0.5587 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(114mg, 0.5584 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(167mg, 50%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 606.2(M+1)^+$.

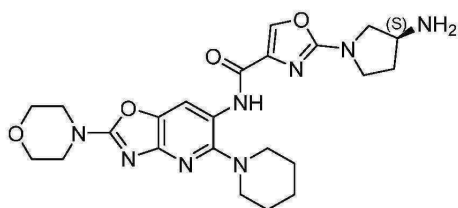
[0658] 단계 5: (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0659] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(167mg, 0.276 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(106mg, 78%)을 얻었다.

[0660] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.82(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.68-8.67(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.80-7.77(d, 1H), 7.66(s, 1H), 4.86(s, 1H), 4.27(s, 1H), 3.72-3.6.0(m, 11H), 3.25-3.21(m, 1H), 2.58(s, 3H), 1.89-1.78(m, 2H). LCMS: 98.95%, $m/z = 492.2(M+1)^+$. HPLC: 95.08%.

[0661] 실시예 42

[0662] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0663]

[0664] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(4-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0665] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(95mg, 0.4944 mmol), HOBt(67mg, 0.4944 mmol), DIPEA(0.23mL, 1.3185 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.3296 mmol)을 (S)-2-(3-((3급부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 14)(147mg, 0.4944 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(130mg, 67.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 583.5(M+1)^+$.

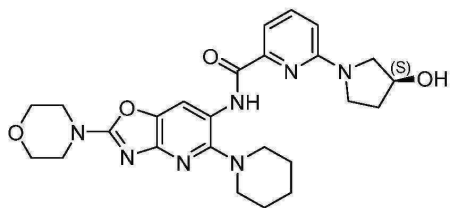
[0666] 단계 2: (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0667] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(5mL) 및 DCM(5mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(4-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(130mg, 4.482 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(73mg, 68.22%)을 얻었다.

[0668] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz): δ 9.90(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.82(s, 1H), 3.81-3.73(m, 10H), 3.69-3.59(m, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 3.02(s, 4H), 2.30-2.15(m, 1H), 1.82(m, 5H), 1.70-1.60(m, 3H). LCMS: 99.52%, $m/z = 483.2(M+1)^+$. HPLC: 98.70%.

[0669] 실시예 43

[0670] (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드



[0671]

[0672] 단계 1: 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

[0673] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(20mL) 중의 EDCI.HCl(321mg, 1.9867 mmol), HOBt(268mg, 1.9867 mmol), DIPEA(683mg, 5.2980 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(400mg, 1.3245 mmol)을 6-브로모피롤린산(321mg, 1.5894 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(487mg, 75%)을 얻었다.

[0674] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 10.86(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.24-8.22(d, 1H), 7.80-7.86(t, 1H), 7.67-7.65(d, 1H), 3.83-3.73(m, 8H), 3.06-3.03(t, 4H), 1.90-1.88(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H). LCMS: $m/z = 489.1(\text{M}+2)^+$. HPLC: 97.69%.

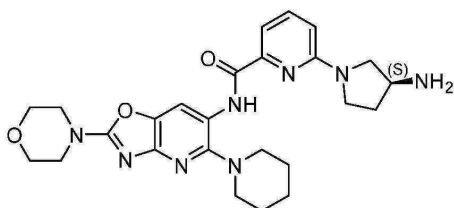
[0675] 단계 2: (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

[0676] DMF(2mL) 중의 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드(130mg, 0.2269 mmol), (S)-피롤리딘-3-올(35mg, 0.4 mmol) 및 탄산나트륨(85mg, 0.8 mmol)의 혼합물을 140°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응을 얼음물로 급냉시키고, 여과한 후 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(80mg, 60.79%)을 얻었다.

[0677] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 10.66(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.64-7.62(t, 1H), 7.58-7.56(d, 1H), 6.58-6.56(d, 1H), 3.83-3.79(m, 4H), 3.76-3.72(m, 7H), 3.04-3.03(m, 4H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.77-1.72(m, 4H), 1.61-1.57(m, 3H). LCMS: 96.72%, $m/z = 494.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.60%.

[0678] 실시예 44

[0679] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드



[0680]

[0681] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(6-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0682] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(65mg, 0.6160 mmol)을 사용하여 140°C에서 12시간 동안 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드(실시예 6의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.2053 mmol)를 3급부틸(S)-피롤리딘-3-일카르바메이트(57mg, 0.3080 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(60mg, 49.34%)을 얻었다.

[0683] 단계 2: (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

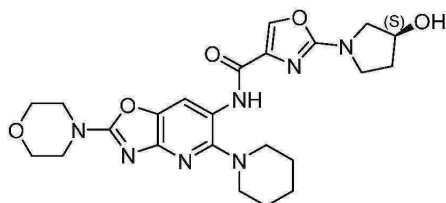
[0684] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(2mL) 및 DCM(2mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카

트바메이트(60mg, 0.1013 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(30mg, 60.16%)을 얻었다.

[0685] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 10.70(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.65-7.61(t, 1H), 7.57-7.55(d, 1H), 6.56-6.54(d, 1H), 3.87-3.63(m, 9H), 3.39-3.37(m, 1H), 3.04-3.01(t, 4H), 2.28-2.25(m, 2H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.771-1.76(m, 5H), 1.60-1.56(m, 3H). LCMS: 98.72%, $m/z = 493.3(\text{M}+1)^+$. HPLC: 97.84%.

[0686] **실시예 45**

[0687] (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



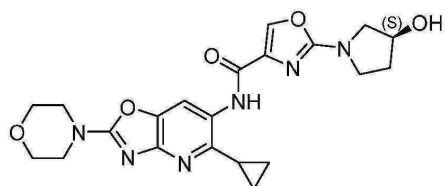
[0688]

[0689] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(95mg, 0.4944 mmol), HOBT(67mg, 0.4944 mmol), DIPEA(0.23mL, 1.3185 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.3296 mmol)을 (S)-2-(3-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 15)(124mg, 0.3955 mmol)와 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 이 조생성물을 탈보호화하여 표제 화합물(128mg, 80.5%)을 얻었다.

[0690] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.78(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.82(s, 1H), 4.70-4.60(m, 1H), 3.82-3.56(m, 12H), 3.03-3.00(t, 4H), 2.19-2.11(m, 2H), 1.81-1.78(m, 6H). LCMS: 95.04%, $m/z = 484.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.55%.

[0691] **실시예 46**

[0692] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0693]

[0694] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(100mg, 0.5769 mmol), HOBT(78mg, 0.5769 mmol), DIPEA(0.268mL, 1.5384 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 2의 단계 7의 생성물)(100mg, 0.384 mmol)을 (S)-2-(3-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 15)(145mg, 0.4615 mmol)과 결합시킨 후, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(56mg, 50.4%)을 얻었다.

[0695] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.17(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.84(s, 1H), 4.70-4.60(m, 1H), 3.82-3.56(m, 12H), 2.13-2.03(m, 3H), 1.86-1.84(d, 1H), 1.16-1.13(m, 2H), 1.04-1.00(m, 2H). LCMS: 93.32%, $m/z = 440.8(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.51%.

[0696] **실시예 47**

[0697] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0698]

[0699]

실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(10mg, 0.5769 mmol), HOBt(78mg, 0.5769 mmol), DIPEA(0.268mL, 1.5384 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 2의 단계 7의 생성물)(100mg, 0.384 mmol)을 (S)-2-(3-((3급부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 14)(137mg, 0.4615 mmol)과 결합시킨 후, TFA(5mL) 및 DCM(5mL)을 사용하여 탈보호하여 표제 화합물(27mg, 18.49%)을 얻었다.

[0700]

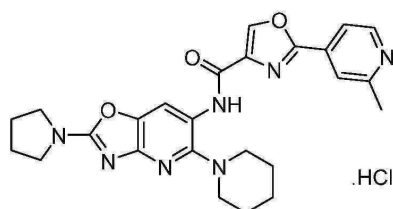
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.17(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.83(s, 1H), 3.82-3.72(m, 10H), 3.61-3.59(m, 1H), 3.29-3.26(m, 1H), 2.30-2.18(m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.16-1.15(m, 2H), 1.04-1.00(m, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 440.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.06%.

[0701]

실시예 48

[0702]

2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[0703]

[0704]

단계 1: 5-클로로-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0705]

실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피롤리딘(2mL) 및 THF(5mL)를 사용하여 75°C에서 2시간 동안 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(250mg)을 치환시켜서 표제 화합물(250mg)을 얻었다.

[0706]

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.35-7.33(d, 1H), 6.89-6.87(d, 1H), 3.70-3.60(m, 4H), 2.10-2.00(m, 4H). LCMS: $m/z = 224.1(\text{M}+1)^+$.

[0707]

단계 2: 5-클로로-6-니트로-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0708]

실시예 20의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 질산칼륨(226mg, 2.242 mmol) 및 농축 황산(3mL)을 사용하여 실온에서 24시간 동안 5-클로로-6-니트로-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(250mg, 1.121 mmol)을 질화시켜서 미정제 표제 화합물(180mg, 60%)을 얻었다.

[0709]

단계 3: 6-니트로-5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0710]

실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(3mL) 중의 피페리딘(57mg)을 사용하여 실온에서 12시간 동안 5-클로로-6-니트로-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(180mg, 0.6716 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(150mg, 70.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 318.45(\text{M}+1)^+$.

[0711]

단계 4: 5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0712]

실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (5m/1mL/0.5mL) 중의 아연 분말(247mg, 3.7854 mmol) 및 염화암모늄(404mg, 7.5696 mmol)으로 6-니트로-5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(150mg, 0.4731 mmol)을 환원시켜서 미정제 표제 화합물(152mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 288.2(\text{M}+1)^+$.

[0713]

단계 5: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-

4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0714] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(149mg, 0.7839 mmol), HOBt(108mg, 0.7839 mmol), DIPEA(0.18mL, 1.0452 mmol)를 사용하여 5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(150mg, 0.5226 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(127mg, 0.6271 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(38mg, 14.28%)을 얻었다.

[0715] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 13.4-12.8(bs, 1H), 11.80(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.47-8.42(m, 2H), 7.93(s, 1H), 3.74(s, 4H), 3.65(s, 4H), 3.08(s, 3H), 2.48(s, 2H), 2.12(s, 4H), 1.99(s, 2H), 1.90-1.70(m, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 474.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 97.93%.

[0716] 실시예 49

[0717] N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[0718]

[0719] 단계 1: 5-클로로-2-(2,6-디메틸모르폴리노)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0720] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 2,6-디메틸모르폴린(2mL) 및 THF(5mL)를 사용하여 75°C에서 2시간 동안 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 3의 생성물)(250mg, 1.25 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(251mg)을 얻었다.

[0721] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.38-7.36(d, 1H), 6.94-6.92(d, 1H), 4.17-4.14(d, 2H), 3.75-3.68(m, 2H), 2.90-2.84(t, 2H), 1.27-1.26(d, 6H). LCMS: $m/z = 268.0(\text{M}+1)^+$.

[0722] 단계 2: 5-클로로-2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0723] 실시예 20의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 질산칼륨(189mg, 1.8726 mmol) 및 농축 황산(3mL)을 사용하여 실온에서 24시간 동안 5-클로로-2-(2,6-디메틸모르폴리노)옥사졸로[4,5-b]피리딘(250mg, 0.9363 mmol)을 질화시켜서 표제 화합물(150mg, 51.3%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 313.0(\text{M}+1)^+$.

[0724] 단계 3: 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[0725] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(3mL) 중의 피페리딘(45mg)을 사용하여 실온에서 12시간 동안 5-클로로-2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(150mg, 0.1602 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(152mg, 86.2%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 362.4(\text{M}+1)^+$.

[0726] 단계 4: 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0727] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (5mL/1mL/0.5mL) 중의 아연 분말(216mg, 3.3147 mmol) 및 염화암모늄(353mg, 6.6288 mmol)을 사용하여 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-6-니트로-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(152mg, 0.4143 mmol)을 환원시켜서 미정제 표제 화합물(160mg)을 얻었다.

[0728] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 6.96(s, 1H), 4.11-4.07(dd, 2H), 3.74-3.70(m, 2H), 3.02-3.01(m, 4H), 2.83-2.77(t, 2H), 1.76-1.68(m, 4H), 1.64-1.56(m, 2H), 1.26-1.24(d, 6H). LCMS: $m/z = 332.2(\text{M}+1)^+$.

[0729] 단계 5: N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥

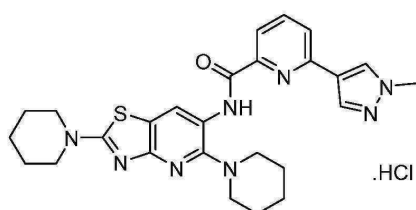
사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0730] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(172mg, 0.9036 mmol), HOBt(125mg, 0.9036 mmol), DIPEA(0.2mL, 1.2048 mmol)를 사용하여 2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(152mg, 0.6024 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(147mg, 0.7228 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후, 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(80mg)을 얻었다.

[0731] ^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 13.15-12.90(bs, 1H), 11.90(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.46-8.42(d, 1H), 7.96(s, 1H), 4.21-4.18(m, 2H), 3.76-3.60(m, 6H), 3.08(s, 3H), 2.99-2.92(t, 2H), 2.60-2.41(m, 2H), 2.08-1.90(m, 2H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.29-1.27(d, 6H). LCMS: 100%, m/z = 518.5(M+1)⁺. HPLC: 98.81%.

[0732] 실시예 50

[0733] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드



[0734]

[0735] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.33 mmol), HOBt(45mg, 0.33 mmol), DIPEA(78mg, 0.66 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 22의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.220 mmol)을 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 4)(53mg, 0.264 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후, 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(25mg, 21.2%)을 얻었다.

[0736] ^1H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 9.01(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.10-8.01(m, 2H), 7.92-7.89(dd, 1H), 4.01(s, 3H), 3.80(s, 4H), 3.39-3.30(m, 4H), 1.82(s, 10H), 1.69-1.67(d, 2H). LCMS: 98.92%, m/z = 503.3(M+1)⁺. HPLC: 98.03%.

[0737] 실시예 51

[0738] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드



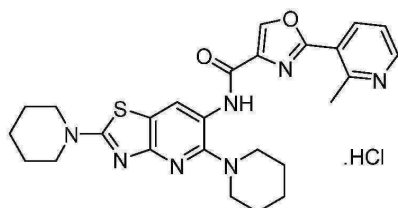
[0739]

[0740] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(62mg, 0.327 mmol), HOBt(45mg, 0.327 mmol), DIPEA(85mg, 0.654 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.313 mmol)을 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산(중간체 4)(53mg, 0.262 mmol)과 결합시켜서 미정제 결합된 생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(35mg, 30%)을 얻었다.

[0741] ^1H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.96(bs, 1H), 8.46(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.11-8.01(m, 2H), 7.94-7.91(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.88-3.82(m, 8H), 3.55-3.21(m, 4H), 1.87(s, 4H), 1.80-1.60(m, 2H). LCMS: 82.87%, m/z = 505.2(M+1)⁺. HPLC: 97.63%.

[0742] 실시예 52

[0743] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



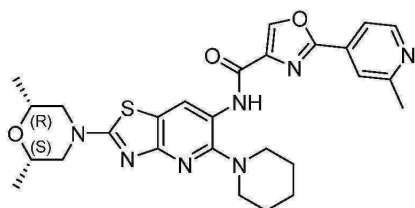
[0744]

[0745] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.33 mmol), HOBt(45mg, 0.33 mmol), DIPEA(85mg, 0.66 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 22의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.220 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 8)(50mg, 0.242 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후, 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(30mg, 27.2%)을 얻었다.

[0746] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$: δ 9.21-9.19(d, 2H), 8.91-8.88(m, 3H), 8.80(bs, 1H), 8.15-8.11(t, 2H), 3.78(s, 8H), 3.18(s, 3H), 1.80(s, 8H), 1.71-1.70(m, 4H). LCMS: 85.44%, $m/z = 504.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.54%.

[0747] 실시예 53

[0748] N-2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0749]

[0750] 단계 1: (2R, 6S)-4-(5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린의 제조

[0751] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린(1mL) 및 THF(2mL)를 사용하여 75°C에서 16시간 동안 5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 20의 단계 2의 생성물)(170mg, 0.784 mmol)을 치환시켜서 미정제 표제 화합물(260mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 284.1(\text{M}+1)^+$.

[0752] 단계 2: (2R,6S)-4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린의 제조

[0753] 실시예 20의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 질산칼륨(277mg, 2.74 mmol) 및 농축 황산(5mL)을 사용하여 실온에서 2일 동안 (2R,6S)-4-(5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린(260mg, 0.916 mmol)을 질화시켜서 미정제 표제 화합물(120mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 328.9(\text{M}+1)^+$.

[0754] 단계 3: (2R,6S)-2,6-디메틸-4-(6-니트로-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0755] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(2mL) 중의 피페리딘(0.5mL)을 사용하여 실온에서 30분 동안 (2R,6S)-4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)-2,6-디메틸모르폴린(120mg, 0.365 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(190mg)을 얻었다. $m/z = 378.0(\text{M}+1)^+$.

[0756] 단계 4: 2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0757] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (3mL/0.8mL/0.3mL) 중의 아연 분말(260mg, 4.026 mmol) 및 염화암모늄(430mg, 8.04 mmol)을 사용하여 (2R,6S)-2,6-디메틸-4-(6-니트로-5-피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(190mg, 0.503 mmol)을 환원시켜서 조생성물(170mg)을 얻었다.

LCMS: $m/z = 348.2(M+1)^+$.

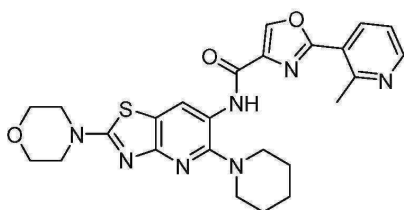
[0758] 단계 5: N-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0759] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(70mg, 0.366 mmol), HOBt(50mg, 0.366 mmol), DIPEA(0.94mg, 0.732 mmol)를 사용하여 2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(85mg, 0.244 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(60mg, 0.293 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후, 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(25mg, 19.20%)을 얻었다.

[0760] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$: δ 9.05(s, 1H), 8.90-8.85(d, 1H), 8.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.58-8.45(d, 1H), 4.06-3.97(m, 2H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.49(s, 4H), 3.21-3.05(t, 2H), 2.93(s, 3H), 1.89(s, 4H), 1.76(s, 2H), 1.29-1.21(d, 6H). LCMS: 98.99%, $m/z = 534.3(M+1)^+$. HPLC: 96.10%.

[0761] 실시예 54

[0762] 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



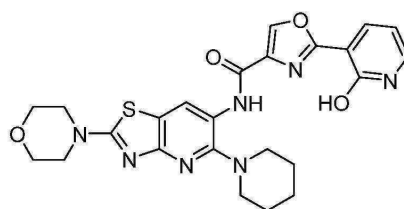
[0763]

[0764] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.329 mmol), HOBt(45mg, 0.329 mmol), DIPEA(71mg, 0.548 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.219 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 8)(45mg, 0.219 mmol)과 결합시켜서 미정제 표제 화합물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(35mg, 30%)을 얻었다.

[0765] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 9.70(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.82-8.74(d, 1H), 8.68-8.62(d, 1H), 7.83-7.72(t, 1H), 3.74-3.72(m, 4H), 3.59-3.57(m, 4H), 3.08(s, 3H), 2.99(s, 4H), 1.74(s, 4H), 1.65-1.52(m, 2H). LCMS: 88.8%, $m/z = 506.2(M+1)^+$. HPLC: 97.66%.

[0766] 실시예 55

[0767] 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0768]

[0769] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.329 mmol), HOBt(45mg, 0.329 mmol), DIPEA(71mg, 0.548 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.219 mmol)을 2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 9)(45mg, 0.219 mmol)과 결합시켜서 미정제 표제 화합물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(35mg, 31.5%)을 얻었다.

[0770] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 12.40(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.23-8.21(dd, 1H),

7.73-7.62(m, 1H), 3.75-3.73(m, 4H), 3.58-3.56(m, 4H), 2.99-2.96(, 4H), 1.80(s, 4H), 1.68-1.53(m, 2H).
LCMS: 100%, $m/z = 508.0(M+1)^+$. HPLC: 96.21%.

[0771] 실시예 56

[0772] N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0773]

[0774] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(57mg, 0.30 mmol), HOBT(41mg, 0.30 mmol), DIPEA(85mg, 0.66 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 22의 단계 4의 생성물)(70mg, 0.220 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 11)(53mg, 0.242 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(13mg, 11%)을 얻었다.

[0775] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.84(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.34-8.33(d, 1H), 7.52-7.50(dd, 1H), 7.38(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.66(s, 4H), 3.12-3.09(t, 4H), 1.88(s, 4H), 1.69(s, 8H). LCMS: 100%, $m/z = 520.0(M+1)^+$. HPLC: 94.16%.

[0776] 실시예 57

[0777] 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



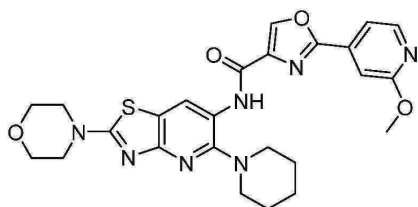
[0778]

[0779] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(484mg, 25.39 mmol), HOBT(228mg, 1.692 mmol), DIPEA(1.3g, 6.771 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(540mg, 1.692 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(442mg, 2.031 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(400mg, 45%)을 얻었다.

[0780] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 9.65(s, 1H), 8.98-8.97(d, 2H), 8.87(s, 1H), 8.35-8.30(dd, 1H), 7.117.09(d, 1H), 3.96(s, 3H), 3.75-3.73(m, 4H), 3.59-3.58(m, 4H), 3.10-3.00(t, 4H), 1.82(s, 4H), 1.20-1.10(m, 2H). LCMS: 95.26%, $m/z = 522.2(M+1)^+$. HPLC: 95.37%.

[0781] 실시예 58

[0782] 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0783]

[0784]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.33 mmol), HOBt(45mg, 0.33 mmol), DIPEA(85mg, 0.66 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.22 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 11)(53mg, 0.242 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(25mg, 21%)을 얻었다.

[0785]

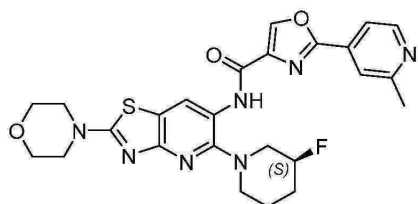
^1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 8.99(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.35-8.30(d, 1H), 7.60-7.52(d, 1H), 7.42(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.84-3.81(t, 4H), 3.67-3.64(t, 4H), 3.11-3.08(t, 4H), 1.90-1.85(m, 4H), 1.80-1.70(m, 2H). LCMS: 88.28%, m/z = 522.2($\text{M}+1$) $^+$. HPLC: 91.56%.

[0786]

실시예 59

[0787]

(S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0788]

[0789]

단계 1: (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올의 제조

[0790]

실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(265mg, 2.4940 mmol)을 사용하여 140℃에서 4시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(250mg, 1.50 mmol)을 (S)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드(137mg, 0.9976 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(190mg, 62.70%)을 얻었다. LCMS: m/z = 366.1($\text{M}+1$) $^+$.

[0791]

단계 2: (S)-4-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린

[0792]

DCM(5mL) 중의 (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(190mg, 0.5205 mmol)의 냉각(-78℃) 용액에 DAST(0.17mL, 1.3013 mmol)를 첨가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후 반응을 얼음 물로 급냉시켰다. DCM으로 화합물을 추출한 후, 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(100mg, 52.35%)을 얻었다. LCMS: m/z = 368.1($\text{M}+1$) $^+$.

[0793]

단계 3: (S)-5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0794]

실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(143mg, 2.1798 mmol) 및 염화암모늄(233mg, 4.3596 mmol)을 사용하여 (S)-4-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(100mg, 0.2724 mmol)을 환원시켜서 조생성물(100mg)을 얻었다. LCMS: m/z = 338.1($\text{M}+1$) $^+$.

[0795]

단계 4: (S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0796]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(79mg, 0.4087 mmol), HOBt(56mg, 0.4087 mmol), DIPEA(0.19mL, 1.0899 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.2724 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(84mg, 0.4087 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(26mg,

18.30%)을 얻었다.

[0797] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.94(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.76-7.75(d, 1H), 5.04-4.92(m, 1H), 3.84-3.82(t, 4H), 3.71-3.68(t, 4H), 3.45-3.36(m, 2H), 3.15-3.02(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.26-1.83(m, 4H). LCMS: 97.00%, $m/z = 524.1(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.24%.

[0798] **실시예 60**

[0799] 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



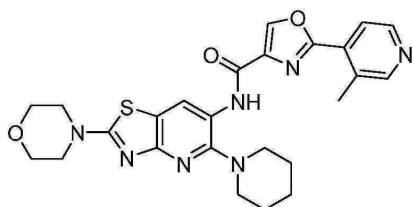
[0800]

[0801] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(63mg, 0.33 mmol), HOBt(40mg, 0.33 mmol), DIPEA(85mg, 0.66 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.22 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 13)(54mg, 0.264 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(30mg, 26%)을 얻었다.

[0802] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$: δ 9.36(s, 1H), 9.08-9.05(dd, 1H), 8.85(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.15-8.13(d, 1H), 3.85-3.83(t, 8H), 3.50-3.48(m, 4H), 2.88(s, 3H), 1.85(s, 4H), 1.80-1.70(m, 2H). LCMS: 98.51%, $m/z = 506.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 94.43%.

[0803] **실시예 61**

[0804] 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



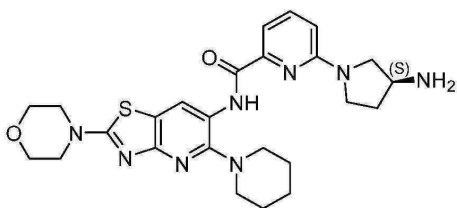
[0805]

[0806] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3.4mL) 중의 EDCI.HCl(72mg, 0.376 mmol), HOBt(36mg, 0.263 mmol), DIPEA(97mg, 0.75 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(80mg, 0.25 mmol)을 2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 12)(61mg, 0.3 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(29mg, 23%)을 얻었다.

[0807] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 9.70(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.65-8.64(d, 1H), 7.92-7.91(d, 1H), 3.73-3.72(m, 4H), 3.65-3.55(m, 4H), 2.96-2.95(m, 4H), 2.78(s, 3H), 1.76(s, 4H), 1.59(s, 2H). LCMS: 99.47%, $m/z = 506.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.79%.

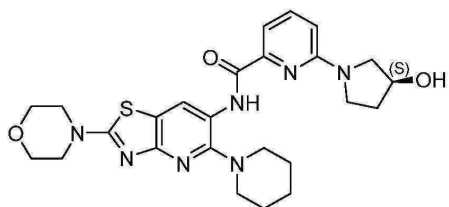
[0808] **실시예 62**

[0809] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤리딘아미드



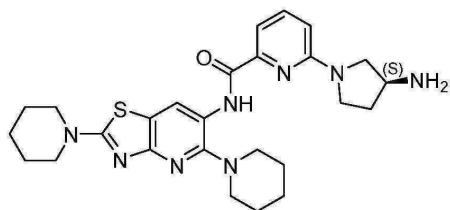
[0810]

- [0811] 단계 1: 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드의 제조
- [0812] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(10mL) 중의 EDCI.HCl(285mg, 1.49 mmol), HOBt(141mg, 1.04 mmol), DIPEA(384mg, 2.98 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(35mg, 0.994 mmol)을 6-브로모피콜린산(301mg, 1.49 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(220mg, 40%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 503.0(M)^+$.
- [0813] 단계 2: 3급부틸(S)-(1-(6-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조
- [0814] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 탄산나트륨(59mg, 0.556 mmol)을 사용하여 140℃에서 4시간 동안 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(70mg, 0.139 mmol)를 3급부틸(S)-피롤리딘-3-일카르바메이트(39mg, 0.209 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(40mg, 46.5%)을 얻었다.
- [0815] 단계 3: (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드의 제조
- [0816] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(2mL) 및 DCM(8mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(65mg, 9.3655)를 탈보호화하여 표제 화합물(45mg, 83.3%)을 얻었다.
- [0817] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 10.58(s, 1H), 9.11(s, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 6.57-6.55(d, 1H), 3.87-3.77(m, 6H), 3.68-3.3.63(m, 5H), 3.38-3.37(m, 1H), 3.10-3.07(t, 4H), 2.28-2.25(m, 1H), 1.90-1.87(m, 1H), 1.77(s, 4H), 1.57-1.55(m, 3H). LCMS: 100%, $m/z = 509.1(M+1)^+$. HPLC: 95.95%.
- [0818] 실시예 63
- [0819] (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드



- [0820]
- [0821] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 탄산나트륨(59mg, 0.556 mmol)을 사용하여 140℃에서 12시간 동안 6-브로모-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(실시예 63의 단계 1의 생성물)(70mg, 0.139 mmol)를 (S)-피롤리딘-3-올(19mg, 0.208 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(50mg, 71.4%)을 얻었다.
- [0822] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 10.45(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.74-7.70(t, 1H), 7.38-7.37(d, 1H), 6.75-6.74(d, 1H), 5.06-5.05(d, 1H), 4.44(s, 1H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.64-3.56(m, 7H), 2.94-2.93(d, 4H), 2.09-2.07(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H), 1.72(s, 4H), 1.57(s, 2H). LCMS: 94.83%, $m/z = 510.2(M+1)^+$. HPLC: 95.34%.
- [0823] 실시예 64

[0824] (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드



[0825]

[0826] 단계 1: 6-브로모-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

[0827] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(270mg, 1.419 mmol), HOBt(191mg, 1.419 mmol), DIPEA(370mg, 2.838 mmol)를 사용하여 2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 22의 단계 4의 생성물)(300mg, 0.946 mmol)을 6-브로모피롤린산(286mg, 1.419 mmol)으로 결합 시켜서 표제 화합물(350mg, 73.83%)을 얻었다.

[0828] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 10.7(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.24-8.21(d, 1H), 7.80-7.75(t, 1H), 7.67-7.64(d, 1H), 3.65(s, 4H), 3.12-3.08(t, 4H), 1.95-1.85(m, 4H), 1.69(s, 8H). LCMS: $m/z = 503.1(\text{M}+2)^+$.

[0829] 단계 2: 3급부틸(S)-(1-(6-((2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0830] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(64mg, 0.6 mmol)을 사용하여 100°C에서 4시간 동안 6-브로모-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드(100mg, 0.2 mmol)를 3급부틸(S)-피롤리딘-3-일카르바메이트(56mg, 0.3 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(120mg, 100%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 607.3(\text{M}+1)^+$.

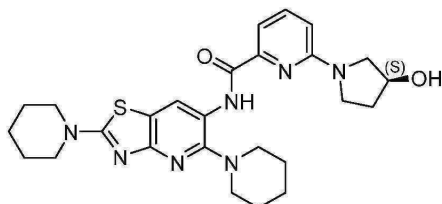
[0831] 단계 3: (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

[0832] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(1mL) 및 DCM(1mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-((2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(120mg, 0.197 mmol)를 탈보호하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(65mg, 65%)을 얻었다.

[0833] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 10.53(s, 1H), 9.05(s, 1H), 7.65-7.54(m, 2H), 6.55-6.53(d, 1H), 3.84-3.73(m, 3H), 3.64(s, 6H), 3.50-3.35(m, 1H), 3.08-3.04(t, 4H), 2.31-2.25(m, 1H), 2.10-1.85(m, 1H), 1.80-1.60(m, 11H). LCMS: 92.92%, $m/z = 507.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 96.92%.

[0834] 실시예 65

[0835] (S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드



[0836]

[0837] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(45mg, 0.42 mmol)을 사용하여 100°C에서 4시간 동안 6-브로모-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드(실시예 65의 단계 1의 생성물)(70mg, 0.14 mmol)를 (S)-피롤리딘-3-올(20mg, 0.209 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(60mg, 84.5%)을 얻었다.

[0838] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 10.57(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.66-7.62(t, 1H), 7.59-7.57(d, 1H), 6.58-6.56(d,

1H), 4.68(s, 1H), 3.79-3.74(m, 4H), 3.65(s, 4H), 3.09-3.07(m, 4H), 2.24-2.12(m, 2H), 1.77-1.76(m, 4H), 1.69(s, 6H), 1.61-1.56(m, 3H). LCMS: 99.49%, $m/z = 508.2(M+1)^+$. HPLC: 99.62%.

[0839] 실시예 66

[0840] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0841]

[0842] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(4-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0843] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(91mg, 0.4702 mmol), HOBt(64mg, 0.4702 mmol), DIPEA(0.218mL, 1.2539 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(100mg, 0.3134 mmol)을 (S)-2-((3급부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 14)(140mg, 0.4702 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(170mg, 90.9%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 599.3(M+1)^+$. HPLC: 88.43%.

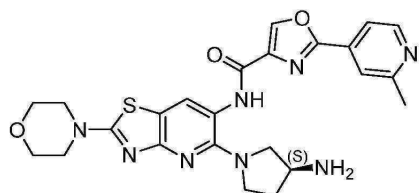
[0844] 단계 2: (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0845] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 3급부틸(S)-(1-(4-((2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(170mg, 0.2839 mmol)를 TFA(5mL) 및 DCM(5mL)을 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(69mg, 48.93%)을 얻었다.

[0846] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 9.07(s, 1H), 9.06(s, 1H), 7.82(s, 1H), 3.82-3.68(m, 11H), 3.30-3.28(m, 1H), 3.15-3.03(m, 4H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.90-1.80(m, 5H), 1.62-1.55(m, 3H). LCMS: 98.35%, $m/z = 499.2(M+1)^+$. HPLC: 97.34%.

[0847] 실시예 67

[0848] (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0849]

[0850] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0851] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(207mg, 1.5 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(150mg, 0.5 mmol)을 3급부틸(S)-피롤리딘-3-일카르바메이트(93mg, 0.5 mmol)로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(195mg, 87%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 451.3(M+1)^+$.

- [0852] 단계 2: 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조
- [0853] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(224mg, 3.448 mmol) 및 염화암모늄(366mg, 6.8977 mmol)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(194mg, 0.431 mmol)를 환원시켜서 표제 화합물(171mg, 94%)을 얻었다. LCMS: m/z = 421.2(M+1)⁺.
- [0854] 단계 3: 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조
- [0855] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(117mg, 0.6155 mmol), HOBt(58mg, 0.4293 mmol), DIPEA(209mg, 1.624 mmol)를 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(83mg, 0.4047 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(170mg, 0.4047 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(162mg, 66%)을 얻었다. LCMS: m/z = 607.2(M+1)⁺. HPLC: 95.47%.
- [0856] 단계 4: (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [0857] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(161mg, 0.2656 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(83mg, 62%)을 얻었다.
- [0858] ¹HNMR(CDC1₃, 300MHz): δ 8.97(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 8.53(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73-7.71(d, 1H), 3.84-3.80(t, 4H), 3.72-3.68(m, 8H), 3.63-3.54(m, 2H), 3.33-3.26(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.28-2.24(m, 1H), 1.82-1.78(m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 507.1(M+1)⁺. HPLC: 97.85%.
- [0859] **실시예 68**
- [0860] (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드
-
- [0861]
- [0862] 단계 1: 4-(5-시클로프로필-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조
- [0863] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 톨루엔:물(10/1mL) 중의 인산칼륨(882mg, 4.165 mmol) 및 Pd(OAc)₂(57mg, 0.254 mmol) 및 트리스클로헥실 포스핀(70mg, 0.254 mmol)을 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(500mg, 1.666 mmol)을 시클로프로필 보론산(286mg, 3.333 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 30% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(400mg, 80%)을 얻었다. LCMS: m/z = 306.9(M+1)⁺.
- [0864] 단계 2: 5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [0865] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(10mL) 중의 아연 분말(680mg, 10.457 mmol) 및 염화암모늄(1.13g, 20.916 mmol)을 사용하여 4-(5-시클로프로필-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(400mg, 1.307 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(350mg, 100%)을 얻었다. LCMS: m/z = 277.1(M+1)⁺.
- [0866] 단계 3: 3급부틸(S)-(1-(4-((5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[0867] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(102mg, 0.54 mmol), HOBt(73mg, 0.54 mmol), DIPEA(0.280mL, 2.16 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.362 mmol)을 (S)-2-(3-((3급부톡시카르보닐)아미노)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 14)(129mg, 0.434 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(180mg, 85.1%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 556.2(M+1)^+$.

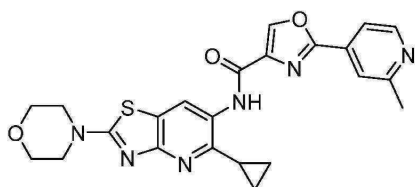
[0868] 단계 4: (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0869] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(1mL) 및 DCM(0.5mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(4-((5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)카바모일)옥사졸-2-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트(180mg, 0.324 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(60mg, 40.8%)을 얻었다.

[0870] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300MHz): δ 9.20(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.83(s, 1H), 3.83-3.56(m, 12H), 3.28-3.25(m, 1H), 2.22-2.18(m, 1H), 2.10-2.03(m, 1H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.33-1.21(m, 2H), 1.07-1.00(m, 2H). LCMS: 98.66%, $m/z = 456.2(M+1)^+$. HPLC: 95.53%.

[0871] 실시예 69

[0872] N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



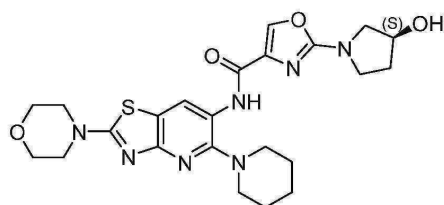
[0873]

[0874] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(102mg, 0.54 mmol), HOBt(73mg, 0.54 mmol), DIPEA(280mg, 2.16 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 69의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.362 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(HOmg, 0.54 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(45mg, 26.94%)을 얻었다.

[0875] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 9.30(s, 1H), 8.75-8.57(m, 2H), 8.48(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75-7.72(d, 1H), 3.90-3.80(t, 4H), 3.78-3.70(t, 4H), 2.75(s, 3H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.35-1.25(m, 2H), 1.15-1.05(m, 2H). LCMS: 98.37%, $m/z = 463.1(M+1)^+$. HPLC: 97.74%.

[0876] 실시예 70

[0877] (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



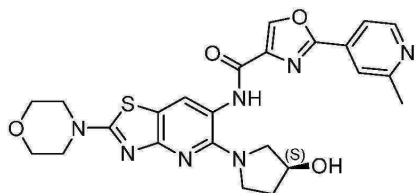
[0878]

[0879] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(81mg, 0.4218 mmol), HOBt(57mg, 0.4218 mmol), DIPEA(145mg, 1.125 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(90mg, 0.281 mmol)을 (S)-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 15)(105mg, 0.3375 mmol)과 결합시킨 후, 메탄올성 HCl(2mL)을 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(63mg, 84%)을 얻었다.

[0880] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.75(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.85(s, 1H), 4.67(bs, 1H), 3.843.59(m, 12H), 3.12-3.09(t, 4H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.85(s, 4H), 1.63-1.59(m, 3H). LCMS: 100%, m/z = 500.3(M+1)⁺. HPLC: 97.36%.

[0881] 실시예 71

[0882] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0883]

[0884] 단계 1: (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0885] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(207mg, 1.5 mmol) 및 DMF(2mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(150mg, 0.5 mmol)을 (S)-피롤리딘-3-올(43mg, 0.5 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(171mg, 97%)을 얻었다. LCMS: m/z = 352.1(M+1)⁺.

[0886] 단계 2: (S)-1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0887] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(10mL) 중의 아연 분말(247mg, 3.806 mmol) 및 염화암모늄(403mg, 7.6 mmol)을 사용하여 (S)-1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(167mg, 0.475 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(147mg, 96.7%)을 얻었다. LCMS: m/z = 322.1(M+1)⁺.

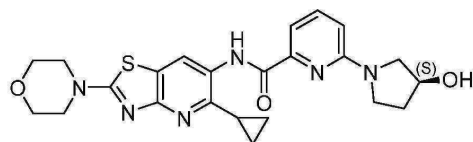
[0888] 단계 3: (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0889] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(175mg, 0.911 mmol), HOBt(82mg, 0.6074 mmol), DIPEA(354mg, 2.429 mmol)를 사용하여 (S)-1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(146mg, 0.6074 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(124mg, 0.6074 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(30mg, 10%)을 얻었다.

[0890] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.17(s, 1H), 8.71-8.70(d, 1H), 8.67(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.76-7.75(d, 1H), 4.60(bs, 1H), 3.86-3.83(t, 4H), 3.76-3.68(m, 6H), 3.60-3.54(m, 3H), 2.69(s, 3H), 2.26-2.24(m, 1H), 2.10-2.01(m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 508.4(M+1)⁺. HPLC: 98.23%.

[0891] 실시예 72

[0892] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드



[0893]

[0894] 단계 1: 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤린아미드의 제조

[0895] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(10mL) 중의 EDCI.HCl(228mg, 1.19 mmol), HOBt(112mg, 0.836 mmol), DIPEA(308mg, 2.39 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 69의 단계 2의 생성물)(220mg, 0.797 mmol)을 6-브로모피롤린산(193mg, 0.956 mmol)과

결합시켜서 표제 화합물(200mg, 54.64%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 460.0(M+1)^+$.

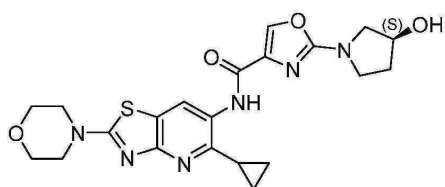
[0896] 단계 2: (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드의 제조

[0897] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(92mg, 0.868 mmol)을 사용하여 100℃에서 4시간 동안 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(100mg, 0.217 mmol)를 (S)-피롤리딘-3-올(40mg, 0.325 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(55mg, 54.45%)을 얻었다.

[0898] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.41(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.71-7.67(t, 1H), 7.32-7.30(d, 1H), 6.72-6.70(d, 1H), 5.00-4.99(d, 1H), 4.40(s, 1H), 3.73-3.70(t, 4H), 3.58-3.51(m, 7H), 2.19-2.16(m, 1H), 2.18-2.00(m, 2H), 0.98-0.96(m, 4H). LCMS: 100%, $m/z = 467.2(M+1)^+$. HPLC: 95.50%.

[0899] 실시예 73

[0900] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0901]

[0902] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(83mg, 0.433 mmol), HOBt(59mg, 0.433 mmol), DIPEA(149mg, 1.156 mmol)를 사용하여 5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 69의 단계 2의 생성물)(80mg, 0.289 mmol)을 (S)-2-(3-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 15)(90mg, 0.289 mmol)과 결합시킨 후 메탄올성 HCl(5mL)로 탈보호화하여 표제 화합물(40mg, 44.4%)을 얻었다.

[0903] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300MHz): δ 9.19(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.84(s, 1H), 4.65(s, 1H), 3.83-3.74(t, 4H), 3.71-3.60(m, 9H), 2.10-2.08(m, 3H), 1.21-1.19(m, 2H), 1.06-1.02(m, 2H). LCMS: 97.34%, $m/z = 457.4(M+1)$. HPLC: 95.05%.

[0904] 실시예 74

[0905] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드



[0906]

[0907] 단계 1: N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0908] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(5/1mL) 중의 탄산나트륨(69mg, 0.651 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(8mg, 0.108 mmol)을 사용하여 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(실시예 73의 단계1의 생성물)(100mg, 0.217 mmol)를 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(79mg, 0.282 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 30% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔

컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(100mg, 86.9%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 531.7(M+1)^+$.

[0909] 단계 2: N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드의 제조

[0910] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(8mL)을 사용하여 N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드(100mg, 0.188 mmol)를 탈보호하여 표제 화합물(90mg, 94.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 447.7(M+1)^+$.

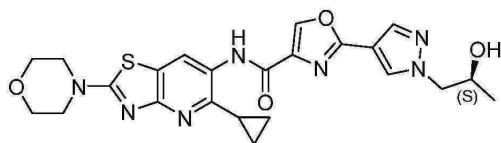
[0911] 단계 3: (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드의 제조

[0912] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(107mg, 1.00 mmol)을 사용하여 140℃에서 4시간 동안 N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸로-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드(90mg, 0.201 mmol)를 (S)-2-메틸옥시란(24mg, 0.402 mmol)으로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(35mg, 34.6%)을 얻었다.

[0913] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 10.8(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.31-8.30(d, 2H), 8.00-7.98(m, 1H), 7.93-7.89(m, 2H), 5.02-5.01(d, 1H), 4.05-4.02(m, 3H), 3.75(s, 4H), 3.61(s, 4H) 2.33-2.23(m, 1H), 1.08-1.07(d, 3H), 0.99-0.95(m, 4H). LCMS: $m/z = 505.7(M+1)^+$. HPLC: 98.67%.

[0914] 실시예 75

[0915] (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0916]

[0917] 단계 1: N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[0918] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(103mg, 0.543 mmol), HOBt(73mg, 0.543 mmol), DIPEA(187mg, 1.448 mmol)를 사용하여 6-브로모-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드(실시예 73의 단계 1의 생성물)(100mg, 0.362 mmol)를 2-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 16)(95mg, 0.362 mmol)과 결합시킨 후, 메탄올/메탄올성 HCl(1/5mL)로 탈보호하여 표제 화합물(145mg, 85.1%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 437.7(M+1)^+$.

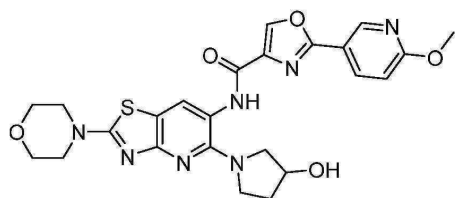
[0919] 단계 2: (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0920] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(162mg, 1.53 mmol)을 사용하여 100℃에서 14시간 동안 N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드(145mg, 0.306 mmol)를 (S)-2-메틸옥시란(35mg, 0.613 mmol)으로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(50mg, 21.2%)을 얻었다.

[0921] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.18(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.05-8.03(d, 2H), 4.28-4.25(d, 3H), 3.83-3.81(m, 4H), 3.70-3.69(m, 4H), 2.22-2.15(m, 2H), 1.28-1.27(m, 4H) 1.11-1.09(d, 2H). LCMS: 98.69%, $m/z = 496.2(M+1)^+$. HPLC: 97.79%.

[0922] 실시예 76

[0923] N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0924]

[0925]

단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0926]

실시에 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(230mg, 1.666 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시에 20의 단계 4의 생성물)(125mg, 0.4166 mmol)을 피롤리딘-3-올 히드록로라이드(54mg, 0.437 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(102mg, 70%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 351.8(M+1)^+$.

[0927]

단계 2: 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0928]

실시에 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(52mg, 0.3428 mmol) 및 이미다졸(43mg, 0.712 mmol)을 사용하여 실온에서 14시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(100mg, 0.2857 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 40% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(111mg, 84%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 465.7(M+1)^+$.

[0929]

단계 3: 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0930]

실시에 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(123mg, 1.8923 mmol) 및 염화암모늄(200mg, 3.7816 mmol)을 사용하여 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(110mg, 0.2365 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(101mg, 99%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 436.2(M+1)^+$.

[0931]

단계 4: N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0932]

실시에 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(80mg, 0.4108 mmol), HOBt(39mg, 0.2865 mmol), DIPEA(142mg, 1.095 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(60mg, 0.2727 mmol)을 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(100mg, 0.2298 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(103mg, 70%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 637.6(M+1)^+$.

[0933]

단계 5: N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0934]

TBAF(0.3mL)를 THF(5mL) 중의 N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드(100mg, 0.1569 mmol) 교반 용액에 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 염화암모늄 포화용액으로 희석시킨 후, 고체를 여과하여 흡인 건조시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(35mg, 43%)을 얻었다.

[0935]

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz): δ 9.17(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 4.57(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.84-3.53(m, 9H) 2.50-2.49(d, 1H), 2.31-2.21(m, 2H), 2.09-2.01(m, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 524.3(M+1)^+$. HPLC: 97.99%.

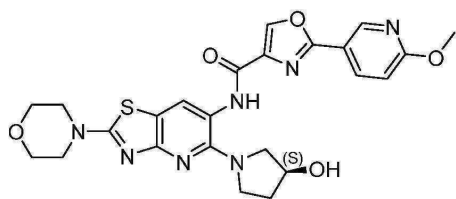
[0936]

실시에 77

[0937]

(S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸

-4-카르복사미드



[0938]

[0939]

단계 1: (S)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0940]

실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(52mg, 0.3428 mmol) 및 이미다졸(43mg, 0.712 mmol)을 사용하여 실온에서 14시간 동안 (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(실시예 72의 단계 1의 생성물)(100mg, 0.2857 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 40% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(113mg, 85%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 465.7(M+1)^+$.

[0941]

단계 2: (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0942]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(20mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(123mg, 1.8923 mmol) 및 염화암모늄(200mg, 3.7816 mmol)을 사용하여 (S)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(110mg, 0.2365 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(100mg, 98%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 436.3(M+1)^+$.

[0943]

단계 3: (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0944]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(80mg, 0.4108 mmol), HOBt(39mg, 0.2865 mmol), DIPEA(142mg, 1.095 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(60mg, 0.2727 mmol)을 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(100mg, 0.2298 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(102mg, 70%)을 제조하였다. LCMS: $m/z = 637.6(M+1)^+$.

[0945]

단계 4: (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0946]

TBAF(0.3mL)를 THF(5mL) 중의 (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드(100mg, 0.1569 mmol) 교반 용액에 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 염화암모늄 포화 용액으로 희석한 후, 고체를 여과하여 흡인 건조시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(15mg, 18%)을 얻었다.

[0947]

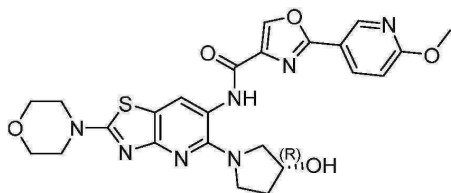
¹HNMR(CDC13, 400MHz): δ 9.17(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 4.57(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.83-3.81(m, 4H), 3.76-3.69(m, 4H), 3.68-3.51(m, 4H), 2.47-2.46(d, 1H), 2.27-2.21(m, 1H), 2.04-2.02(m, 1H). LCMS: 100%, $m/z = 524.1(M+1)^+$. HPLC: 99.55%.

[0948]

실시예 78

[0949]

(R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0950]

[0951]

단계 1: (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[0952]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(230mg, 1.666 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(125mg, 0.4166 mmol)을 (R)-피롤리딘-3-올(38mg, 0.437 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(101mg, 70%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 351.8(M+1)^+$.

[0953]

단계 2: (R)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0954]

실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(52mg, 0.3428 mmol) 및 이미다졸(43mg, 0.712 mmol)을 사용하여 실온에서 14시간 동안 (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(100mg, 0.2857 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 40% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(115mg, 85.5%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 465.7(M+1)^+$.

[0955]

단계 3: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0956]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (20mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(123mg, 1.8923 mmol) 및 염화암모늄(200mg, 3.7816 mmol)을 사용하여 (R)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(110mg, 0.2365 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(100mg, 98%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 436.5(M+1)^+$.

[0957]

단계 4: (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0958]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(79mg, 0.4108 mmol), HOBt(39mg, 0.2865 mmol), DIPEA(141mg, 1.095 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(60mg, 0.2727 mmol)을 2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(100mg, 0.2298 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(110mg, 75%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 637.6(M+1)^+$.

[0959]

단계 5: (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0960]

TBAF(0.3mL)를 THF(5mL) 중의 (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드(100mg, 0.1569 mmol) 교반 용액에 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 염화암모늄 포화 용액으로 희석한 후, 고체를 여과하여 흡인 건조시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(45 mg, 55%)을 얻었다.

[0961]

^1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 9.17(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22-8.20(dd, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 4.57(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.76-3.63(m, 4H), 3.61-3.48(m, 4H), 2.50-2.49(d, 1H), 2.44-2.22(m, 1H), 2.04-2.03(m, 1H). LCMS: 100%, $m/z = 524.1(M+1)^+$. HPLC: 98.62%.

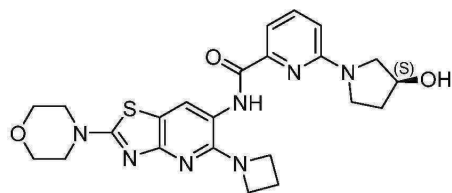
[0962]

실시예 79

[0963]

(S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미

트



[0964]

[0965]

단계 1: 4-(5-(아제티딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0966]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산나트륨(283mg, 2.664 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.666 mmol)을 아제티딘(76mg, 1.333 mmol)으로 치환시켜서 표제 화합물(150mg, 71.4%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 322.1(M+1)^+$.

[0967]

단계 2: 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0968]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(243mg, 3.726 mmol) 및 염화암모늄(402mg, 7.440 mmol)을 사용하여 4-(5-(아제티딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(150mg, 0.465 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(150mg, 미정제)을 얻었다. LCMS: $m/z = 292.1(M+1)^+$.

[0969]

단계 3: N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-브로모피롤린아미드의 제조

[0970]

실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(80mg, 0.41 mmol), HOBt(55mg, 0.410 mmol), DIPEA(141mg, 1.092 mmol)를 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(80mg, 0.2373 mmol)을 6-브로모피롤린산(83mg, 0.410 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(130mg, 100%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 477.1(M+2)^+$.

[0971]

단계 4: (S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드의 제조

[0972]

실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 탄산나트륨(90mg, 0.840 mmol)을 사용하여 100℃에서 14시간 동안 N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-브로모피롤린아미드(100mg, 0.210 mmol)를 (S)-피롤리딘-3-올 히드로클로라이드(40mg, 0.315 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(35mg, 35%)을 얻었다.

[0973]

¹HNMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.79(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.55-7.53(d, 1H), 6.59-6.56(d, 1H), 4.71(s, 1H), 4.26-4.12(m, 4H), 3.83-3.76(m, 4H), 3.74-3.65(m, 8H), 2.32-2.19(m, 4H). LCMS: 97.98%, $m/z = 482.2(M+1)^+$. HPLC: 97.38%.

[0974]

실시예 80

[0975]

N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[0976]

[0977]

단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아제티딘-3-올의 제조

[0978]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산나트륨(212mg, 3.0 mmol) 및 DMF(2mL)를 사

용하여 80℃에서 1시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.6666 mmol)을 아제티딘-3-올 히드로클로라이드(109mg, 1.0 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(160mg, 71.11%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 338.1(M+1)^+$.

[0979] 단계 2: 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[0980] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(86mg, 0.5691 mmol) 및 이미다졸(113mg, 1.658 mmol) 및 DAMP(64mg, 0.5217 mmol)를 사용하여 실온에서 1시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아제티딘-3-올(160mg, 0.4742 mmol)로 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(210mg, 98.59%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 452.2(M+1)^+$.

[0981] 단계 3: 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[0982] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(244mg, 3.725 mmol) 및 염화암모늄(399mg, 7.4501 mmol)을 사용하여 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(210mg, 0.4656 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(180mg, 91.83%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 422.2(M+1)^+$.

[0983] 단계 4: N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0984] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 EDCI.HCl(123mg, 0.6413 mmol), HOBt(87mg, 0.6413 mmol), DIPEA(0.297mL, 1.7102 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(180mg, 0.4275 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(131mg, 0.6413 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(150mg, 57.91%)을 얻었다.

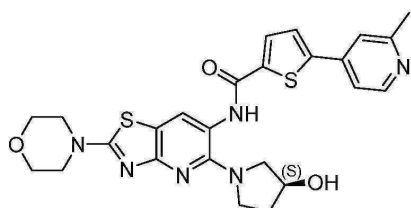
[0985] 단계 5: N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[0986] TBAF(THF 중의 1M)(0.5mL)를 THF(20mL) 중의 N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(150mg, 0.2467 mmol) 교반 용액에 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 물질을 염화암모늄 포화용액으로 희석한 후, 고체를 여과 건조시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(35mg, 28.92%)을 얻었다.

[0987] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.71(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.68-8.66(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77-7.75(d, 1H), 5.51-5.49(d, 1H), 4.48-4.42(m, 1H), 4.19-4.14(t, 2H), 3.76-3.70(m, 6H), 3.56-3.54(m, 4H), 2.57(s, 3H). LCMS: 100%, $m/z = 494.1(M+1)^+$. HPLC: 98.83%.

[0988] 실시예 81

[0989] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드



[0990]

[0991] 단계 1: (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드의 제조

[0992] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(59mg, 0.309 mmol), HOBt(42mg, 0.309 mmol), DIPEA(106mg, 0.824 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 78의 단계 2의 생성물)(90mg, 0.206 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복실산(중간체 17)(54mg, 0.248 mmol)와 결합시켜서 표제 화합물(120mg, 미정제)을 얻었다. LCMS: $m/z = 637.2(M+1)^+$.

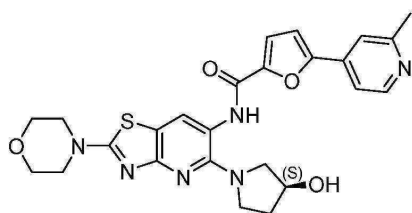
[0993] 단계 2: (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드의 제조

[0994] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/1mL)을 사용하여 (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드(120mg, 0.188 mmol)를 탈보호하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(45mg, 45.4%)을 얻었다.

[0995] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 8.66(s, 1H), 8.54-8.53(d, 1H), 8.38(s, 1H), 7.70-7.69(d, 1H), 7.489-7.480(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34-7.32(s, 1H), 4.59(s, 1H), 3.83-3.81(m, 4H), 3.69-3.67(m, 4H), 3.64-3.61(m, 1H), 3.53-3.50(m, 3H), 2.62(s, 3H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.18-1.90(m, 1H). LCMS: 99.27%, $m/z = 523.1(M+1)^+$. HPLC: 96.58%.

[0996] 실시예 82

[0997] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[0998]

[0999] 단계 1: (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1000] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(59mg, 0.309 mmol), HOBt(42mg, 0.309 mmol), DIPEA(106mg, 0.824 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 78의 단계 2의 생성물)(90mg, 0.206 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(50mg, 0.248 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(130mg, 미정제)을 얻었다.

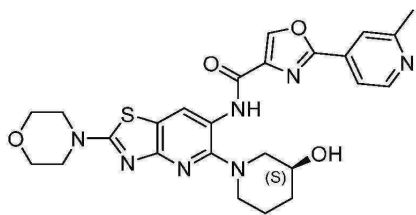
[1001] 단계 2: (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1002] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/1mL)을 사용하여 (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드(130mg, 0.209 mmol)를 탈보호하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(50mg, 47.16%)을 얻었다.

[1003] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 8.72(s, 2H), 8.57-8.55(d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44-7.42(d, 1H), 7.36-7.34(d, 1H), 7.00-6.99(d, 1H), 4.62(s, 1H), 3.84-3.75(m, 4H), 3.75-3.65(m, 6H), 3.55-3.43(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.42-2.39(m, 1H), 2.26-2.21(m, 1H), 2.06-1.99(m, 1H). LCMS: 97.85%, $m/z = 507.2(M+1)^+$. HPLC: 99.02%.

[1004] 실시예 83

[1005] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1006]

[1007]

단계 1: (S)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1008]

실시에 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(108mg, 0.719 mmol) 및 이미다졸(98mg, 1.438 mmol) 및 DMAP(88mg, 0.719 mmol)를 사용하여 실온에서 14시간 동안 (S)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(실시에 59의 단계 1의 생성물)(210mg, 0.575 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(177mg, 64%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 480.3(M+1)^+$.

[1009]

단계 2: (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1010]

실시에 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/물(20/10/5mL) 중의 아연 분말(190mg, 2.916 mmol) 및 염화암모늄(312mg, 5.833 mmol)을 사용하여 (S)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(175mg, 0.3645 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(162mg, 98.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 450.2(M+1)^+$.

[1011]

단계 3: (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1012]

실시에 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(202mg, 0.532 mmol) 및 DIPEA(183mg, 1.42 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(160mg, 0.355 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(91mg, 0.444 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(198mg, 88%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 634.3(M-1)^+$.

[1013]

단계 4: (S)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1014]

실시에 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/5mL)을 사용하여 (S)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(197mg, 0.3102 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(138mg, 85.7%)을 얻었다.

[1015]

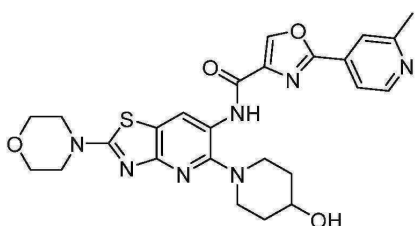
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.78(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.71-8.69(d, 1H), 8.41(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.77-7.75(d, 1H), 4.19-4.12(m, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.71-3.67(m, 4H), 3.33-3.32(m, 1H), 3.24-3.13(m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.21-2.00(m, 1H), 1.86-1.83(m, 3H). LCMS: 98.40%, $m/z = 522.2(M+1)^+$. HPLC: 98.37%.

[1016]

실시예 84

[1017]

N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드

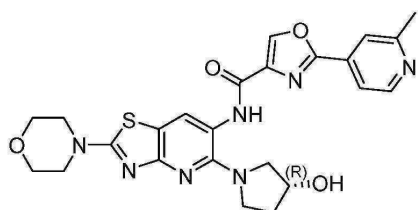


[1018]

[1019]

단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올의 제조

- [1020] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(311mg, 2.66 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 실온에서 14시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 생성물)(200mg, 0.6666 mmol)을 피페리딘-4-올(68mg, 0.666 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(211mg, 87%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 366.1(M+1)^+$.
- [1021] 단계 2: 4-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조
- [1022] 실시예 41의 의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(108mg, 0.7191 mmol) 및 이미다졸(98mg, 1.438 mmol) 및 DMAP(88mg, 0.719 mmol)를 사용하여 실온에서 1시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(210mg, 0.575 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 1% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(216mg, 78.2%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 480.2(M+1)^+$.
- [1023] 단계 3: 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [1024] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(20mL/5mL/2mL) 중의 아연 분말(233mg, 3.583 mmol) 및 염화암모늄(387mg, 7.16 mmol)을 사용하여 4-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(215mg, 0.448 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(161mg, 80%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 450.2(M+1)^+$.
- [1025] 단계 4: N-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [1026] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(202mg, 0.532 mmol) 및 DIPEA(0.183mg, 1.42 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(160mg, 0.355 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(91mg, 0.444 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(192mg, 68%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 634.3(M-1)^+$.
- [1027] 단계 5: N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [1028] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/5mL)을 사용하여 N-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(191mg, 0.3 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(130mg, 83.3%)을 얻었다.
- [1029] ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.87(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.70-8.68(d, 1H), 8.40(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75-7.73(d, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.70-3.67(m, 4H), 3.35-3.30(m, 2H), 3.11-3.08(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.22-2.15(m, 2H), 2.13-1.97(m, 2H), 1.69-1.68(m, 1H). LCMS: 94.22%, $m/z = 522.2(M+1)^+$. HPLC: 97.51%.
- [1030] 실시예 85
- [1031] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



- [1032]
- [1033] 단계 1: (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1034] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(8mL) 중의 HATU(196mg, 0.517 mmol) 및 DIPEA(177mg, 1.37 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 79의 단계 3의 생성물)(150mg, 0.34 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(85mg, 0.413 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(120mg, 52.1%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 622.3(M+1)^+$.

[1035] 단계 2: (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1036] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/5mL)을 사용하여 (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(120mg, 0.1759 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(77mg, 65%)을 얻었다.

[1037] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.99(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 7.86(s, 2H), 7.78-7.76(d, 1H), 4.48(s, 1H), 4.27(s, 1H), 3.74-3.72(m, 4H), 3.64-3.52(m, 6H), 2.59(s, 3H), 2.09(s, 1H), 1.89-1.87(m, 1H), 1.84-1.77(m, 1H). LCMS: 97.25%, $m/z = 508.2(M+1)^+$. HPLC: 95.18%.

[1038] 실시예 86

[1039] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[1040]

[1041] 단계 1: N-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1042] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(190mg, 0.501 mmol) 및 DIPEA(172mg, 1.336 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 85의 단계 3의 생성물)(150mg, 0.334 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(68mg, 0.334 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(165mg, 77.8%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 633.3(M-1)^+$.

[1043] 단계 2: N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1044] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/5mL)을 사용하여 N-(5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드(160mg, 0.252 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(107mg, 81.6%)을 얻었다.

[1045] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.61(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.55-8.53(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.68-7.67(d, 1H), 7.45-7.44(d, 2H), 4.74(s, 1H), 3.74-3.73(m, 4H), 3.66-3.58(m, 5H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.71-1.88(m, 2H), 1.64-1.61(m, 2H). LCMS: 99.09%, $m/z = 521.2(M+1)^+$. HPLC: 95.12%.

[1046] 실시예 87

[1047] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1048]

[1049]

단계 1: 5-(아제티딘-1-일)-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1050]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산나트륨(267 mg, 2.5167 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 실온에서 하룻밤 동안 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 22의 단계 2의 생성물)(250mg, 0.8389 mmol)을 아제티딘 히드로클로라이드(117mg, 1.2583 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(170mg, 63.43%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 320.1(M+1)^+$.

[1051]

단계 2: 5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1052]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(228mg, 4.2633 mmol) 및 염화암모늄(558mg, 8.5266 mmol)을 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(170mg, 0.5329 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(140mg, 90.9%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 290.1(M+1)^+$.

[1053]

단계 3: N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1054]

실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(294mg, 0.6297 mmol) 및 DIPEA(0.338mL, 1.9377 mmol)를 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(140mg, 0.4844 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(119mg, 0.5813 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(96mg, 41.73%)을 얻었다.

[1055]

^1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.70-8.69(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38-8.36(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.78-7.76(d, 1H), 4.24-4.20(t, 4H), 3.65(s, 4H), 2.69(s, 3H), 2.40-2.33(m, 2H), 1.69(s, 6H). LCMS: 100%, $m/z = 476.1(M+1)^+$. HPLC: 97.70%.

[1056]

실시예 88

[1057]

2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1058]

[1059]

단계 1: 6-니트로-2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1060]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산나트륨(178mg, 1.6778 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 실온에서 하룻밤 동안 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 22의 단계 2의 생성물)(250mg, 0.8389 mmol)을 피롤리딘(90mg, 1.2583 mmol)으로 치환시켜서 표제 화합물(200mg, 71.42%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 334.1(M+1)^+$.

[1061]

단계 2: 2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1062]

실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(257mg, 4.7988 mmol) 및 염화암모늄(628mg, 9.5977 mmol)을 사용하여 6-니트로-2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리

딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(200mg, 0.5998 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(140mg, 76.92%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 304.1(M+1)^+$.

[1063] 단계 3: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1064] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(163mg, 0.4290 mmol) 및 DIPEA(0.23mL, 1.3201 mmol)를 사용하여 2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.3300 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(81mg, 0.3960 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(59mg, 36.64%)을 얻었다.

[1065] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 8.95(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73-7.71(d, 1H), 3.75-3.65(m, 4H), 3.55-3.49(m, 4H), 2.67(s, 3H), 1.99-1.94(m, 4H), 1.69(s, 6H). LCMS: 98.26%, $m/z = 490.1(M+1)^+$. HPLC: 97.87%.

[1066] 실시예 89

[1067] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1068]

[1069] 단계 1: 4-(6-니트로-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1070] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(275mg, 1.998 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 실온에서 하룻밤 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.666 mmol)을 피롤리딘(71mg, 0.999 mmol)으로 치환시켜서 표제 화합물(200mg, 89.68%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 336.0(M+1)^+$.

[1071] 단계 2: 2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1072] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(310mg, 4.776 mmol) 및 염화암모늄(515mg, 9.552 mmol)을 사용하여 4-(6-니트로-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(200mg, 0.597 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(200mg, 미정제)을 얻었다. LCMS: $m/z = 306.1(M+1)^+$.

[1073] 단계 3: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드

[1074] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(186mg, 0.490 mmol) 및 DIPEA(169mg, 1.3081 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.327 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(80mg, 0.393 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(90mg, 56.2%)을 얻었다.

[1075] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 8.94(s, 1H), 8.70-8.68(d, 1H), 8.52(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73-7.71(d, 1H), 3.83-3.80(m, 4H), 3.70-3.65(m, 4H), 3.56-3.52(m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.00-1.95(m, 4H). LCMS: 100%, $m/z = 492.1(M+1)^+$. HPLC: 97.29%.

[1076] 실시예 90

[1077] 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드



[1078]

[1079] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(267mg, 0.702 mmol) 및 DIPEA(241mg, 1.872 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(150mg, 0.468 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(114mg, 0.562 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(60mg, 25.4%)을 얻었다.

[1080] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.08(s, 1H), 8.58-8.57(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44-7.42(d, 1H), 7.35-7.34(d, 1H), 7.02-7.01(d, 1H), 3.84-3.82(m, 4H), 3.71-3.68(m, 4H), 3.13-3.10(m, 4H), 2.64(s, 3H), 1.99-1.86(m, 4H), 1.69(s, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 505.3(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.52%.

[1081] **실시예 91**

[1082] N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1083]

[1084] 단계 1: 4-(5-(아제판-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1085] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산나트륨(221mg, 2.0833 mmol) 및 DMF(4mL)를 사용하여 80°C에서 2시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(250mg, 0.8333 mmol)을 아제판(165mg, 1.6666 mmol)과 치환시켜서 표제 화합물(200mg, 66.22%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 364.0(\text{M}+1)^+$.

[1086] 단계 2: 5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1087] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/2mL) 중의 아연 분말(236mg, 4.407 mmol) 및 염화암모늄(577mg, 8.8154 mmol)을 사용하여 4-(5-(아제판-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(200mg, 0.550 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(100mg, 52.93%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 334.3(\text{M}+1)^+$.

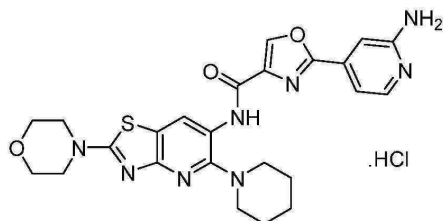
[1088] 단계 3: N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1089] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(149mg, 0.390 mmol) 및 DIPEA(0.21mL, 1.2012 mmol)를 사용하여 5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.300 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(74mg, 0.360 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(84mg, 53.84%)을 얻었다.

[1090] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.85(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.69-8.67(d, 1H), 8.40(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.72-7.71(d, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.70-3.67(m, 4H), 3.39-3.32(m, 4H), 2.67(s, 3H), 1.93(s, 8H). LCMS: 89.19%, $m/z = 520.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.29%.

[1091] 실시예 92

[1092] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1093]

[1094] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(2mL) 중의 HATU(108mg, 0.2848 mmol) 및 DIPEA(0.153mL, 0.8765 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 20의 단계 6의 생성물)(70mg, 0.2191 mmol)을 2-(2-((3급부톡시카르보닐)아미노)피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 19)(74mg, 0.2410 mmol)과 결합시킨 후, 메탄올성 HCl/DCM(2/5mL)을 사용하여 탈보호화하여 조 생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하고 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(47mg, 52.80%)을 얻었다.

[1095] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.61(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.49-8.41(m, 2H), 8.21-8.19(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.30-7.28(d, 1H), 3.74-3.73(m, 4H), (3.52-3.60(m, 4H), 3.06-3.01(m, 4H), 1.82-1.78(m, 4H), 1.64-1.61(m, 2H). LCMS: 93.04%, m/z = 507.2(M+1) $^+$. HPLC: 98.15%.

[1096] 실시예 93

[1097] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



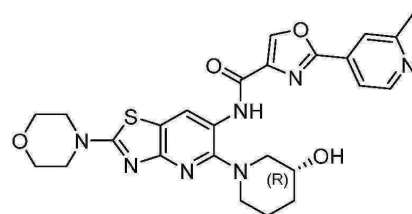
[1098]

[1099] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(196mg, 0.517 mmol) 및 DIPEA(177mg, 1.376 mmol)를 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 80의 단계 2의 생성물)(100mg, 0.344 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(105mg, 0.517 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(40mg, 25.0%)을 얻었다.

[1100] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz): δ 8.71-8.69(d, 1H), 8.57(s, 1H), 8.42-8.39(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.75-7.73(d, 1H), 4.26-4.21(t, 4H), 3.84-3.80(m, 4H), 3.69-3.66(m, 4H), 2.69(s, 3H), 2.39-2.34(m, 2H). LCMS: 94.95%, m/z = 478.1(M+1) $^+$. HPLC: 98.37%.

[1101] 실시예 94

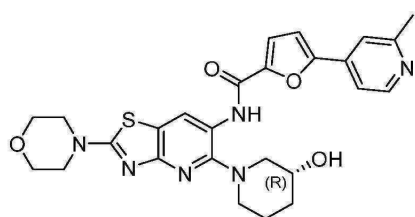
[1102] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1103]

[1104] 단계 1: (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올의 제조

- [1105] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 탄산칼륨(552mg, 4 mmol)을 사용하여 실온에서 14시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(400mg, 1.333 mmol)을 (R)-피페리딘-3-올 히드로클로라이드(218mg, 1.6 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(420mg, 86.4%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 365.3(M+1)^+$.
- [1106] 단계 2: (R)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조
- [1107] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF/DCM(10/2mL) 중의 TBDMS 클로라이드(110mg, 0.903 mmol) 및 이미다졸(92mg, 1.354 mmol) 및 DMAP(204mg, 1.354 mmol)를 사용하여 실온에서 0.5시간 동안 (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(420mg, 0.903 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 얻은 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(520mg, 94.5%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 480.2(M+1)^+$.
- [1108] 단계 3: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [1109] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(20/5mL) 중의 아연 분말(467 mg, 7.184 mmol) 및 염화아연(776mg, 14.368 mmol)을 사용하여 (R)-4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(520mg, 0.898 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(500mg 미정제)을 얻었다. LCMS: $m/z = 450.0(M+1)^+$.
- [1110] 단계 4: (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [1111] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(152mg, 0.399 mmol) 및 DIPEA(137mg, 1.064 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(120mg, 0.266 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(81mg, 0.399 mmol)과 결합시켜서 미정제 표제 화합물(200mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 636.2(M+1)^+$.
- [1112] 단계 5: (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [1113] 실시예 77의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TBAF/THF(2/5 mL)를 사용하여 (R)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(200mg, 0.314 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 예비 플레이트(preplate)로 정제하여 표제 화합물(50mg, 30.4%)을 얻었다.
- [1114] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.92(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.69-7.67(d, 1H), 4.15(s, 1H), 3.84-3.82(m, 4H), 3.71-3.69(m, 4H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.34-3.31(m, 3H), 3.12-3.05(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.90-1.60(m, 3H). LCMS: 97.74%, $m/z = 522.2(M+1)^+$. HPLC: 98.12%.
- [1115] 실시예 95
- [1116] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



- [1117]
- [1118] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(120mg, 0.315 mmol) 및 DIPEA(108mg, 0.840 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸

로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 95의 단계 3의 생성물)(100mg, 0.209 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(51mg, 0.250 mmol)과 결합시킨 후, TBAF/THF(1/2mL)를 사용하여 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 이어서 이것을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 예비 플레이트로 정제하여 표제 화합물(50mg, 59.5%)을 얻었다.

[1119] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.33(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.57-8.56(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45-7.44(d, 1H), 7.37-7.35(d, 1H), 7.00-6.99(d, 1H), 4.13(s, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.71-3.69(m, 4H), 3.36-3.11(m, 1H), 3.19-3.10(m, 3H), 2.64(s, 3H), 2.39(s, 1H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.80-1.77(m, 2H). LCMS: 93.43%, $m/z = 521.4(\text{M}+1)^+$. HPLC: 95.34%.

[1120] 실시예 96

[1121] (S)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피롤리나미드

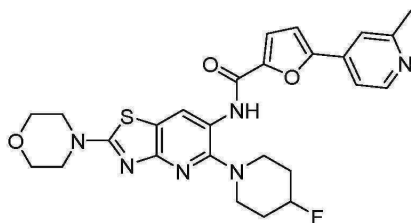


[1122] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 탄산나트륨(201mg, 1.900 mmol)을 사용하여 100°C에서 14시간 동안 N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피롤리나미드(실시예 21)(200mg, 0.380 mmol)를 (S)-2-메틸옥시란(34mg, 0.570 mmol)으로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 예비 플레이트로 정제하여 표제 화합물(50mg, 24.5%)을 얻었다.

[1124] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 300\text{MHz})$: δ 10.59(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.04-8.01(m, 1H), 7.97-7.96(m, 2H), 5.02(s, 1H), 4.06-4.04(m, 3H), 3.72-3.70(m, 4H), 3.58-3.55(m, 4H), 3.02-2.89(m, 4H), 1.78-1.73(m, 4H), 1.61-1.55(m, 2H), 1.11-1.04(m, 3H). LCMS: 92.56%, $m/z = 549.3(\text{M}+1)^+$. HPLC: 96.98%.

[1125] 실시예 97

[1126] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[1127] 단계 1: 4-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1129] 실시예 59의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DCM(10mL) 중의 DAST(0.3mL, 2.353 mmol)를 사용하여 -78°C에서 30분 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(실시예 85의 단계 1의 생성물)(450mg, 1.3846 mmol)을 불화시켰다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 50% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 표제 화합물(360mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 368.0(\text{M}+1)^+$.

[1130] 단계 2: 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1131] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말

(510mg, 0.7847 mmol) 및 염화암모늄(423mg, 0.7847 mmol)을 사용하여 4-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(360mg, 0.9809 mmol)을 환원시켜서 조생성물(240mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 338.3(M+1)^+$.

[1132] 단계 3: N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1133] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(202mg, 0.5341 mmol) 및 DIPEA(0.3mL, 1.424 mmol)를 사용하여 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(120mg, 0.3560 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(86mg, 0.4272 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(75mg, 40%)을 얻었다.

[1134] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.85(s, 1H), 8.55-8.53(d, 2H), 7.77(s, 1H), 7.69-7.68(d, 1H), 7.46(s, 2H), 4.95-4.79(m, 1H), 3.75-3.73(m, 4H), 3.60-3.58(m, 4H), 3.28-3.27(m, 2H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.06-2.02(m, 2H), 1.92-1.90(m, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 523.2(M+1)^+$. HPLC: 97.39%.

[1135] 실시예 98

[1136] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



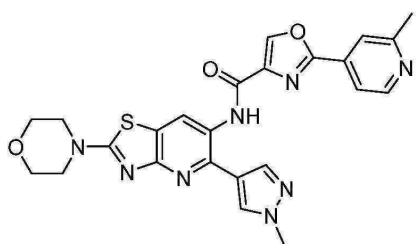
[1137]

[1138] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(202mg, 0.5341 mmol) 및 DIPEA(183mg, 1.024 mmol)를 사용하여 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 98의 단계 2의 생성물)(120mg, 0.3560 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(87mg, 0.4272 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(30mg, 20%)을 얻었다.

[1139] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.72(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.91-8.89(m, 2H), 8.24(s, 1H), 8.14-8.12(d, 1H), 5.08-4.91(m, 1H), 3.7-3.73(m, 4H), 3.60-3.58(m, 4H), 3.27-3.23(m, 2H), 3.16(s, 1H), 3.06-3.03(m, 2H), 2.76(s, 2H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.10-2.02(m, 2H). LCMS: 99.32%, $m/z = 524.0(M+1)^+$. HPLC: 98.71%.

[1140] 실시예 99

[1141] N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1142]

[1143] 단계 1: 4-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1144] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(0.5/0.2mL) 중의 요오드화 나트륨(200mg, 1.33 mmol), 탄산칼륨(220mg, 1.99 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(48mg, 0.066 mmol)를 사용하여 4-

(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.66 mmol)을 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(200mg, 0.99 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(150mg, %)을 얻었다. LCMS: $m/z = 346.9(M+1)^+$.

[1145] 단계 2: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1146] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL)(2mL) 중의 아연 분말(220mg, 3.4 mmol) 및 염화암모늄(360mg, 6.9 mmol)을 사용하여 4-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(150mg, 0.43 mmol)을 환원시켜서 조생성물(100mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 317.3(M+1)^+$.

[1147] 단계 3: N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1148] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(156mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA(122mg, 0.94 mmol)를 사용하여 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.316 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(77mg, 0.38 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(40mg, %)을 얻었다.

[1149] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.1(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.71-8.70(d, 1H), 8.30(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.80-7.79(d, 1H), 3.87(s, 3H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.69-3.64(m, 4H), 2.60(s, 3H). LCMS: 97.70%, $m/z = 503.2(M+1)^+$. HPLC: 96.20%.

[1150] 실시예 100

[1151] N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1152]

[1153] 단계 1: 4-(5-(3-플루오로페닐)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1154] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(0.5/0.2mL) 중의 요오드화 나트륨(375mg, 2.5 mmol), 탄산칼륨(517mg, 3.7 mmol) 및 Pd(dppf) Cl_2 (61mg, 0.1056 mmol)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(250mg, 0.83 mmol)을 3-플루오로페닐 보론산(173mg, 1.25 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(200mg, %)을 얻었다. LCMS: $m/z = 361.2(M+1)^+$.

[1155] 단계 2: 5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1156] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(510mg, 0.7847 mmol) 및 염화암모늄(423mg, 0.7847 mmol)을 사용하여 4-(5-(3-플루오로페닐)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(360mg, 0.9809 mmol)을 환원시켜서 조생성물(240mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 330.9(M+1)^+$.

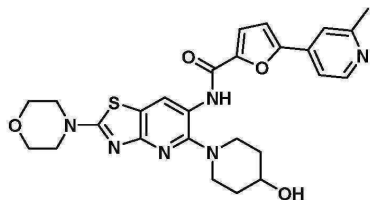
[1157] 단계 3: N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1158] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(180mg, 0.47 mmol) 및 DIPEA(190mg, 1.45 mmol)를 사용하여 5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(120mg, 0.36 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(89mg, 0.43 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(50mg)을 얻었다.

[1159] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.10(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.68-8.67(d, 1H), 8.51(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71-7.70(d, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.27-7.24(t, 1H), 3.77-3.75(m, 4H), 3.70-3.66(m, 4H), 2.54(s, 3H). LCMS: 97.4%, m/z = 517.0(M+1) $^+$. HPLC: 98.80%.

[1160] **실시예 101**

[1161] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[1162]

[1163] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(253mg, 0.668 mmol) 및 DIPEA(230mg, 1.780 mmol)를 사용하여 5-(4-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 85의 단계 3의 생성물)(200mg, 0.445 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(135mg, 0.668 mmol)과 결합시킨 후, 메탄올/메탄올성 HCl(1/5mL)을 사용하여 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(50mg, 30.4%)을 얻었다.

[1164] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz): δ 9.33(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.58-8.57(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46-7.45(d, 1H), 7.37-7.36(d, 1H), 7.01-7.00(d, 1H), 4.13(s, 1H), 3.85-3.82(m, 4H), 3.71-3.69(m, 4H), 3.35-3.33(m, 1H), 3.20-3.10(m, 3H), 2.65(s, 3H), 2.35(s, 1H), 2.14-2.12(m, 1H), 1.97-1.91 m, 1H), 1.79-1.77(m, 2H). LCMS: 99.89%, m/z = 521.20(M+1) $^+$. HPLC: 97.27%.

[1165] **실시예 102**

[1166] N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



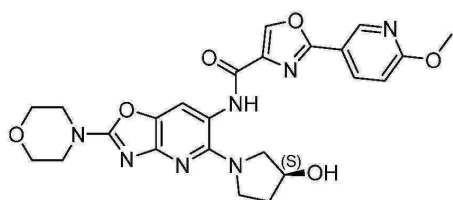
[1167]

[1168] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL)중의 HATU(338mg, 0.890 mmol) 및 DIPEA(305mg, 2.372 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 59의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.593 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(180mg, 0.890 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 12.9%)을 얻었다.

[1169] $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 300MHz): δ 9.51(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.56-8.54(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.48-7.46(d, 1H), 7.35-7.34(d, 1H), 7.00-6.99(d, 1H), 5.05-4.90(m, 1H), 3.85-3.81(m, 4H), 3.71-3.68(m, 4H), 3.49-3.44(m, 2H), 3.23-3.08(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.20-2.17(m, 2H), 1.79-1.75(m, 2H). LCMS: 98.09%, m/z = 523.0(M+1) $^+$. HPLC: 99.18%.

[1170] **실시예 103**

[1171] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1172]

[1173]

실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(105mg, 0.5454 mmol), HOBt(52mg, 0.3817 mmol), DIPEA(188mg, 1.454 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 39의 단계 2의 생성물)(130mg, 0.3090 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(80mg, 0.3636 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, THF/THF(0.3/5mL) 중의 1M TBAF를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(59mg, 33%)을 얻었다.

[1174]

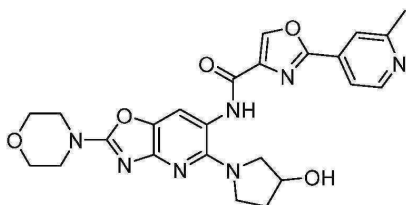
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.46(s, 1H), 8.89-8.88(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.23-8.19(dd, 1H), 6.88-6.85(dd, 1H), 4.55(m, 1H), 4.02(s, 1H), 3.83-3.80(m, 4H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.50-3.48(m, 4H), 2.85(s, 1H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.05-2.01(m, 1H). LCMS: 100%, $m/z = 508.1(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.32%.

[1175]

실시예 104

[1176]

N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1177]

[1178]

단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올의 제조

[1179]

실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(183mg, 1.320 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(250mg, 0.880 mmol)을 피롤리딘-3-올(108mg, 0.880 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(210mg, 72.41%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 335.8(\text{M}+1)^+$.

[1180]

단계 2: 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1181]

실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(102mg, 0.6716 mmol), 이미다졸(60mg, 0.8955 mmol) 및 DMAP(10mg, 0.089 mmol)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올(150mg, 0.447 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(160mg, 80%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 449.8(\text{M}+1)^+$.

[1182]

단계 3: 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1183]

실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (5mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(0.1859mg, 2.8444 mmol) 및 염화암모늄(304mg, 5.688 mmol)을 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(160mg, 0.3555 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(90mg, 60.44%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 420.5(\text{M}+1)^+$.

[1184]

단계 4: N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1185]

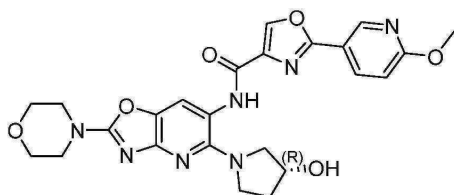
실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 EDCI.HCl(54mg, 0.286 mmol), HOBt(38mg, 0.2863 mmol), DIPEA(99mg, 0.7637 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴

리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(80mg, 0.190 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(42mg, 0.229 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(0.144/5mL)를 사용하여 탈보호하여 표제 화합물(30mg, 53.57%)을 얻었다.

[1186] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.46(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 8.52(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.74-7.70(d, 1H), 4.57(s, 1H), 3.82-3.81(m, 4H), 3.75-3.74(m, 4H), 3.61-3.59(m, 1H), 3.57-3.46(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 2.80-2.78(d, 1H), 2.68(s, 1H), 2.27-2.24(m, 2H), 2.05-2.02(m, 2H), 1.03-0.99(m, 1H). LCMS: 100%, $m/z = 492.1(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.80%.

[1187] **실시예 105**

[1188] (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1189]

[1190] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(38mg, 0.2035 mmol), HOBt(27mg, 0.2035 mmol), DIPEA(70mg, 0.542 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 41의 단계 3의 생성물)(57mg, 0.1357 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(35mg, 0.1628 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(0.144/5mL)를 사용하여 탈보호하여 표제 화합물(10mg, 20.44%)을 얻었다.

[1191] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.47(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 4.56-4.45(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.82-3.81(m, 4H), 3.75-3.74(m, 4H), 3.65-3.47(m, 3H), 2.35-2.26(m, 2H), 2.20-2.01(m, 2H). LCMS: 94.67%, $m/z = 507.7(\text{M}+1)^+$. HPLC: 97.15%.

[1192] **실시예 106**

[1193] N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1194]

[1195] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 EDCI.HCl(62mg, 0.3214 mmol), HOBt(43mg, 0.3214 mmol), DIPEA(110mg, 0.8571 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 105의 단계 3의 생성물)(90mg, 0.2142 mmol)을 2-(2-메톡시피리딘-5-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 7)(56mg, 0.2571 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(0.144/5mL)를 사용하여 탈보호하여 표제 화합물(15mg, 31.25%)을 얻었다.

[1196] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.47(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 4.56(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.83-3.81(m, 4H), 3.75-3.73(m, 4H), 3.55-3.45(m, 4H), 2.94-2.93(d, 1H), 2.30-2.25(m, 1H), 2.09-2.01(m, 1H). LCMS: 98.15%, $m/z = 507.7(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.95%.

[1197] **실시예 107**

[1198] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-

2-카르복사미드



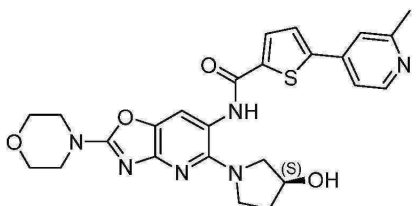
[1199]

[1200] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(75mg, 0.3916 mmol), HOBt(37mg, 0.2741 mmol), DIPEA(135mg, 1.046 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 39의 단계 2의 생성물)(109mg, 0.261 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(53mg, 0.261 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(1/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(26mg, 41.2%)을 얻었다.

[1201] ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.49–8.47(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.74–7.72(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40–7.39(d, 1H), 7.33–7.32(d, 1H), 4.45(s, 1H), 3.83–3.77(m, 4H), 3.74–3.69(m, 4H), 3.49–3.47(m, 1H), 3.42–3.40(m, 1H), 3.21–3.16(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.09–2.07(m, 1H), 1.89–1.86(m, 1H), 1.88–1.72(m, 1H), 1.43–1.37(m, 1H). LCMS: 100%, m/z = 491.2(M+1)⁺. HPLC: 97.91%.

[1202] 실시예 108

[1203] (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드



[1204]

[1205] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(75mg, 0.3916 mmol), HOBT(37mg, 0.2741 mmol), DIPEA(135mg, 1.046 mmol)를 사용하여 (S)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 39의 단계 2의 생성물)(109mg, 0.261 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복실산(중간체 17)(57mg, 0.261 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(1/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(55mg, 66%)을 얻었다.

[1206] ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.46–8.45(d, 1H), 7.93–7.92(d, 1H), 7.76–7.75(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.57–7.56(d, 1H), 4.43(s, 1H), 3.83–3.75(m, 4H), 3.72–3.68(m, 6H), 3.51–3.50(m, 1H), 3.42–3.36(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.07–2.05(m, 1H), 1.93–1.92(m, 1H). LCMS: 92.94%, m/z = 507.2(M+1)⁺. HPLC: 96.09%.

[1207] 실시예 109

[1208] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1209]

[1210] 단계 1: 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4.5-b]피리딘의 제조

- [1211] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 5-클로로-2-(메틸티오)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 3의 생성물)(3g)을 피페리딘(8mL) 및 THF(30mL)를 사용하여 치환시켜서 표제 화합물(3g, 90%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 238.1(M+1)^+$.
- [1212] 단계 2: 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [1213] 실시예 20의 단계 4에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 질산칼륨(3.4g, 337 mmol) 및 농축 황산(20mL)을 사용하여 실온에서 3시간 동안 5-클로로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(4g, 168 mmol)을 질화시켜서 미정제 표제 화합물(4g)을 얻었다. LCMS: $m/z = 283.0(M+1)^+$.
- [1214] 단계 3: 5-(아제티딘-1-일)-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [1215] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(391mg, 2.836 mmol) 및 THF(5mL)를 사용하여 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(400mg, 1.418 mmol)을 아제티딘 히드로클로라이드(161mg, 1.7021 mmol)로 치환시켜서 조생성물(300mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 304.3(M+1)^+$.
- [1216] 단계 4: 5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [1217] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(514mg, 7.92 mmol) 및 염화암모늄(427mg, 7.92 mmol)을 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.990 mmol)을 환원시켜서 조생성물(200mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 274.1(M+1)^+$.
- [1218] 단계 5: N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조
- [1219] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(208mg, 0.549 mmol) 및 DIPEA(0.3mL, 1.465 mmol)를 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.366 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(90mg, 0.439 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(60mg, 36%)을 얻었다.
- [1220] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.81(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 7.86(s, 1H), 7.78-7.77(d, 1H), 7.60(s, 1H), 3.97-3.93(t, 4H), 3.65-3.60(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.20-2.17(t, 2H), 1.62(s, 6H). LCMS: 97.60%, $m/z = 460.1(M+1)^+$. HPLC: 96.38%.
- [1221] **실시예 110**
- [1222] N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



- [1223]
- [1224] 단계 1: 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [1225] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(200mg, 0.701 mmol)을 실온에서 2시간 동안 아제티딘(81mg, 0.140 mmol) 및 THF(5mL)로 치환시켜서 표제 화합물(160mg, 73.39%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 306.1(M+1)^+$.
- [1226] 단계 2: 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [1227] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (8mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(274mg, 4.196 mmol) 및 염화암모늄(448mg, 8.393 mmol)을 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(160mg, 0.5245 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(138mg, 95.83%)을 얻었다. LCMS: $m/z =$

274.1(M-1)⁺.

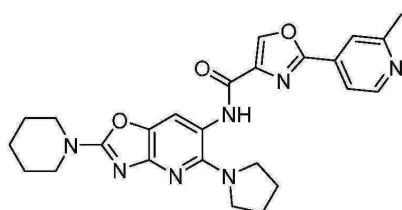
[1228] 단계 3: N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1229] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(156mg, 0.818 mmol), HOBT(100mg, 0.818 mmol) 및 DIPEA(282mg, 2.181 mmol)를 사용하여 5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(150mg, 0.5454 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(166mg, 0.818 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(20mg, 8.0%)을 얻었다.

[1230] ¹HNMR(CDC1₃, 400MHz): δ 8.70-8.69(d, 1H), 8.62(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75-7.74(d, 1H), 4.19-4.15(t, 4H), 3.82-3.81(m, 4H), 3.74-3.73(m, 4H), 2.69(s, 3H), 2.37-2.33(t, 2H). LCMS: 83.88%, m/z = 462.1(M+1)⁺. HPLC: 95.19%.

[1231] 실시예 111

[1232] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1233]

[1234] 단계 1: 6-니트로-2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1235] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(10mL) 중의 피롤리딘(120mg, 1.7021 mmol)으로 5-클로로-6-니트로-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 110의 단계 2의 생성물)(400mg, 1.418 mmol)을 치환시켜서 조생성물(300mg)을 얻었다. LCMS: m/z = 318.2(M+1)⁺.

[1236] 단계 2: 2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1237] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(5mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(492mg, 7.57 mmol) 및 염화암모늄(409mg, 7.57 mmol)을 사용하여 6-니트로-2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.946 mmol)을 환원시켜서 조생성물(200mg)을 얻었다. LCMS: m/z = 288.1(M+1)⁺.

[1238] 단계 3: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1239] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(198mg, 0.522 mmol) 및 DIPEA(0.3mL, 1.393 mmol)를 사용하여 2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.348 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(80mg, 0.418 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(140mg, 86%)을 얻었다.

[1240] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.80(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77-7.76(d, 1H), 7.66(s, 1H), 3.61-3.60(m, 4H), 3.39-3.34(m, 4H), 2.59(s, 3H), 1.83(s, 4H), 1.62(s, 6H). LCMS: 97.7%, m/z = 474.2(M+1)⁺. HPLC: 95.05%.

[1241] 실시예 112

[1242] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1243]

[1244] 단계 1: 2-모르폴리노-6-니트로-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1245] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피롤리딘(100mg, 0.7403 mmol) 및 THF(5mL)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(200mg, 0.701 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(160mg, 71.11%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 320.1(M+1)^+$.

[1246] 단계 2: 2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1247] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (5mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(262mg, 0.4012 mmol) 및 염화암모늄(430mg, 8.0250 mmol)을 사용하여 2-모르폴리노-6-니트로-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘(160mg, 0.5015 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(130mg, 92.85%)을 얻었다.

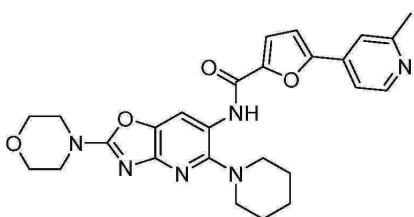
[1248] 단계 3: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1249] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 EDCI.HCl(148mg, 0.7758 mmol), HOBt(104mg, 0.7758 mmol) 및 DIPEA(267mg, 2.0689 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(148mg, 0.5172 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(158mg, 0.7758 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(80mg, 33.05%)을 얻었다.

[1250] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.82(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.69-8.68(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77-7.76(d, 1H), 7.69(s, 1H), 3.73-3.72(m, 4H), 3.69-3.68(m, 4H), 3.62-3.59(m, 4H), 2.59(s, 3H), 1.84-1.81(m, 4H). LCMS: 98.97%, $m/z = 476.2(M+1)^+$. HPLC: 99.34%.

[1251] 실시예 113

[1252] 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드



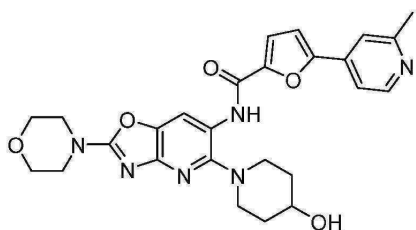
[1253]

[1254] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(196mg, 0.5172 mmol), DIPEA(134mg, 1.034 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 6의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.3448 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)과 결합시켜서 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(46mg, 29.8%)을 얻었다.

[1255] ^1H NMR(CDC $_3$, 400MHz): δ 9.85(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.58-8.56(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.44-7.43(d, 1H), 7.34-7.33(d, 1H), 7.02-7.01(d, 1H), 3.84-3.81(m, 4H), 3.76-3.74(m, 4H), 3.07-3.04(t, 4H), 2.64(s, 3H), 1.88-1.85(m, 4H), 1.69(s, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 489.2(M+1)^+$. HPLC: 98.98%.

[1256] 실시예 114

[1257] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[1258]

[1259] 단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올의 제조

[1260] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 피페리딘-4-올(178mg, 1.760 mmol) 및 THF(10mL)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(250mg, 0.8802 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(300mg, 97.71%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 350.1(M+1)^+$.

[1261] 단계 2: 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1262] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(194mg, 1.289 mmol) 및 이미다졸(117mg, 1.7191 mmol) 및 DMAP(21mg, 1.719 mmol)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(300mg, 0.859 mmol)을 보호화하여 표제 화합물(300mg, 76%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 464.2(M+1)^+$.

[1263] 단계 3: 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1264] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(330mg, 5.183 mmol) 및 염화암모늄(554mg, 10.367 mmol)을 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.6479 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(150mg, 53.57%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 434.2(M+1)^+$.

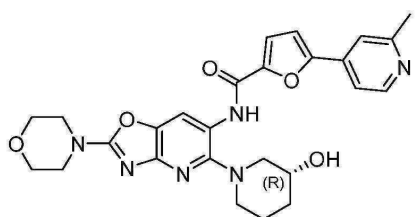
[1265] 단계 4: N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조

[1266] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(171mg, 0.4503 mmol) 및 DIPEA(178mg, 1.385 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(150mg, 0.346 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(84mg, 0.415 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(63mg/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(40mg, 50%)을 얻었다.

[1267] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.62(s, 1H), 8.55-8.54(d, 1H), 8.37(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.68-7.67(d, 1H), 7.48-7.45(d, 2H), 4.80-4.79(d, 1H), 3.73-3.63(m, 8H), 3.20-3.17(m, 3H), 2.86-2.81(t, 2H), 2.56(s, 3H), 1.91(s, 2H), 1.67-1.65(m, 2H). LCMS: 100%, $m/z = 505.2(M+1)^+$. HPLC: 96.82%.

[1268] 실시예 115

[1269] (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드



[1270]

- [1271] 단계 1: (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올의 제조
- [1272] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, (R)-피페리딘-3-올(121mg, 1.88 mmol) 및 THF(10mL)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(250mg, 0.8802 mmol)을 치환시켜서 표제 화합물(230mg, 74.91%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 350.1(M+1)^+$.
- [1273] 단계 2: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [1274] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(149mg, 0.9885 mmol) 및 이미다졸(89mg, 1.318 mmol) 및 DMAP(16mg, 0.1318 mmol)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 (R)-1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(230mg, 0.659 mmol)을 보호화하여 표제 화합물(300mg, 99.5%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 464.2(M+1)^+$.
- [1275] 단계 3: (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조
- [1276] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(330mg, 5.183 mmol) 및 염화암모늄(554mg, 10.367 mmol)을 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(300mg, 0.6479 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(150mg, 53.57%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 434.2(M+1)^+$.
- [1277] 단계 4: (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드의 제조
- [1278] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(171mg, 0.4503 mmol) 및 DIPEA(178mg, 1.385 mmol)를 사용하여 (R)-5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(150mg, 0.346 mmol)을 5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 18)(84mg, 0.415 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, TBAF/THF(63mg/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(32mg, 30.18%)을 얻었다.
- [1279] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ +.85(s, 1H), 8.55-8.54(d, 1H), 8.42(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.70-7.68(d, 1H), 7.48-7.46(m, 2H), 4.92-4.91(d, 1H), 3.83(s, 1H), 3.74-3.64(m, 4H), 3.64-3.62(m, 4H), 3.17-3.15(m, 1H), 3.02-2.99(m, 1H), 2.83-2.79(m, 1H), 2.73-2.70(m, 1H), 2.55(s, 3H), 1.90-1.84(m, 2H), 1.66-1.64(m, 1H), 1.45-1.43(m, 1H). LCMS: 98.47%, $m/z = 505.2(M+1)^+$. HPLC: 98.78%.
- [1280] **실시예 116**
- [1281] N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



- [1282]
- [1283] 단계 1: 5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조
- [1284] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(5/1mL) 중의 요오드화나트륨(237mg, 1.5843 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(86mg, 0.1056 mmol)를 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(300mg, 1.0563 mmol)을 푸란-3-보론산(177mg, 1.5845 mmol)과 결합시켜서 미정제 표제 화합물(170mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 317.1(M+1)^+$.
- [1285] 단계 2: 5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1286] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/H₂O(10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(281mg, 4.303 mmol) 및 염화암모늄(460mg, 8.607 mmol)을 사용하여 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(170mg, 0.5379 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(130mg, 43.33%)을 얻었다.

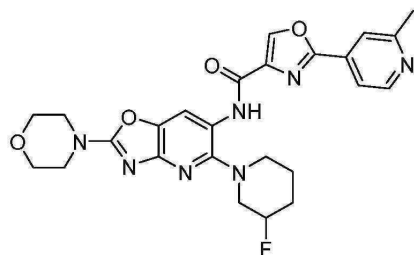
[1287] 단계 3: N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1288] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(172mg, 0.4545 mmol) 및 DIPEA(180mg)를 사용하여 5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.3496 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(106mg, 0.5244 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(70mg, 42.42%)을 얻었다.

[1289] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.19(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.71-8.69(d, 1H), 8.14(s, 1H), 7.94-7.87(d, 2H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.01(s, 1H), 3.76-3.65(m, 8H), 2.60(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 473.1(M+1)⁺. HPLC: 95.76%.

[1290] 실시예 117

[1291] N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1292]

[1293] 단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올의 제조

[1294] 실시예 1의 단계 3에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 5-클로로-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(실시예 2의 단계 5의 생성물)(300mg, 1.056 mmol)을 실온에서 14시간 동안 피페리딘-3-올(211mg, 2.110 mmol) 및 THF(5mL)로 치환시켜서 표제 화합물(298mg, 81%)을 얻었다. LCMS: m/z = 350.3(M+1)⁺.

[1295] 단계 2: 5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1296] 실시예 59의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DCM(20mL) 중에서 DAST(218mg, 1.353 mmol)를 사용하여 -78℃에서 1시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(270mg, 0.7736 mmol)을 불화시켜서 표제 화합물(240mg, 88.4%)을 얻었다.

[1297] 단계 3: 5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1298] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(20/5mL) 중의 아연 분말(340mg, 5.24 mmol) 및 염화암모늄(555mg, 10.48 mmol)을 사용하여 5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(230mg, 0.6552 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(145mg, 69%)을 얻었다.

[1299] 단계 4: N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

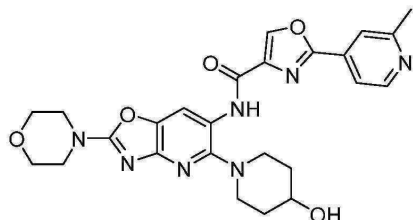
[1300] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(213mg, 0.5605 mmol) 및 DIPEA(193mg)를 사용하여 5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(120mg, 0.3738 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(95mg, 0.4672 mmol)과 결합시켜서 미정제 화합물을 얻었다. 이어서 클로로포름 중의 3.5% 메탄올을 사용하여 예비 TLC로 정제하여 표제 화합물(81mg, 34%)을 얻었다.

[1301] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.86(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.70-8.68(d, 1H), 8.62(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75-

7.74(d, 1H), 5.10-4.90(d, 1H), 3.73-3.70(t, 4H), 3.62-3.61(t, 4H), 3.26-3.10(m, 2H), 2.80-2.90(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.20-1.70(m, 4H). LCMS: 100%, m/z = 508.0(M+1)⁺. HPLC: 99.27%.

[1302] 실시예 118

[1303] N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



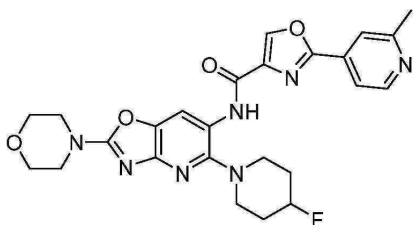
[1304]

[1305] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(185mg, 0.4868 mmol) 및 DIPEA(167mg, 1.295 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 115의 단계 3의 생성물)(140mg, 0.3233 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(66mg, 0.3233 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, 메탄올/MeOH. HCl(5/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(127mg, 88%)을 얻었다.

[1306] ¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 9.90(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.66-8.64(d, 1H), 8.58(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.74-7.72(d, 1H), 4.90(s, 1H), 3.71-3.70(m, 5H), 3.61-3.59(d, 4H), 3.12-3.08(m, 2H), 2.85-2.78(t, 2H), 2.57(s, 3H), 1.99-1.96(m, 2H), 1.79-1.76(m, 2H). LCMS: 100%, m/z = 506.1(M+1)⁺. HPLC: 98.00%.

[1307] 실시예 119

[1308] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1309]

[1310] 단계 1: 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘 의 제조

[1311] 실시예 59의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DCM(20mL) 중의 DAST(161mg, 1.002 mmol)를 사용하여 -78℃에서 1시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(실시예 115의 단계 1의 생성물)(200mg, 0.5730 mmol)을 불화시켜서 표제 화합물(191mg, 95%)을 얻었다. LCMS: m/z = 352.1(M+1)⁺.

[1312] 단계 2: 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1313] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(20/5mL) 중의 아연 분말(281mg, 4.33 mmol) 및 염화암모늄(460mg, 8.66 mmol)을 사용하여 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노-6-니트로옥사졸로[4,5-b]피리딘(190mg, 0.5413 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(90g, 52%)을 얻었다.

[1314] 단계 3: N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

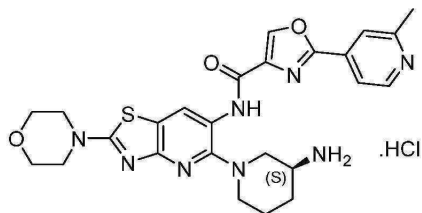
[1315] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(149mg, 0.394 mmol) 및 DIPEA(135mg, 1.050 mmol)를 사용하여 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(85mg, 0.2647 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(67mg, 0.328 mmol)과 결합시켜서 미정제

화합물을 얻었다. 이어서 이 미정제 화합물을 클로로포름 중의 3.5% 메탄올을 사용하여 예비 TLC로 정제하여 표제 화합물(81mg, 34%)을 얻었다.

[1316] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 10.00(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.70-8.69(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.71-7.69(dd, 1H), 5.00-4.70(m, 1H), 3.84-3.81(t, 4H), 3.76-3.73(t, 4H), 3.29-3.21(m, 2H), 3.10-3.05(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.27-2.18(m, 4H). LCMS: 100%, $m/z = 508.3(\text{M}+1)^+$. HPLC: 90.17%.

[1317] 실시예 120

[1318] (S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1319]

[1320] 단계 1: 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[1321] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(276mg, 1.99 mmol) 및 THF(10mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.66mmol)을 3급부틸(S)-피페리딘-3-일카르바메이트(199mg, 0.99 mmol)로 치환시켜서 조생성물을 얻고, 이것을 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[1322] 단계 2: 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[1323] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/메탄올/ H_2O (10mL/2mL/1mL) 중의 아연 분말(338mg, 5.1724 mmol) 및 염화암모늄(553mg, 10.344 mmol)을 사용하여 미정제 3급부틸(S)-(1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트를 환원시켜서 표제 화합물(180mg, 64.48%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 435.4(\text{M}+1)^+$.

[1324] 단계 3: 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트의 제조

[1325] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(479mg, 1.2607 mmol) 및 DIPEA(501mg, 3.8793 mmol)를 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트(450mg, 0.464 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(296mg, 1.4547 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(400mg, 66.66%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 621.4(\text{M}+1)^+$.

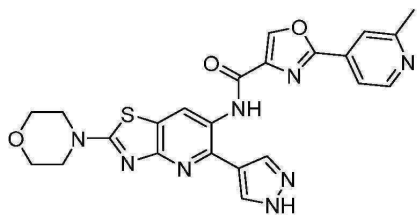
[1326] 단계 4: (S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[1327] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/5mL)을 사용하여 3급부틸(S)-(1-(6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미도)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-일)카르바메이트(400mg, 0.6451 mmol)를 탈보호하여 표제 화합물(100mg, 94.33%)을 얻었다.

[1328] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 9.71(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.85-8.83(d, 1H), 8.75(s, 1H), 8.26(s, 2H), 8.13(s, 1H), 8.05-8.03(d, 1H), 3.75-3.73(m, 5H), 3.42-3.39(m, 4H), 3.16-3.04(m, 3H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.04-1.90(m, 3H), 1.79-1.69(m, 2H). LCMS: 86.06%, $m/z = 521.4(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.61%.

[1329] 실시예 121

[1330] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1331]

[1332] 단계 1: 4-(6-니트로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1333] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(5/1mL) 중의 요오드화나트륨(375mg, 2.5 mmol), 탄산칼륨(345mg, 2.5 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(304mg, 0.4166 mmol)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(250mg, 0.833 mmol)을 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(579mg, 2.083 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(150mg, 43.35%)을 얻었다. LCMS: m/z = 417.15(M+1)⁺.

[1334] 단계 2: 2-모르폴리노-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1335] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(5/1mL) 중의 아연 분말(188mg, 2.8846 mmol) 및 염화암모늄(308mg, 5.769 mmol)을 사용하여 4-(6-니트로-5-(1-테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(150mg, 0.360 mmol)을 환원시켜서 조생성물(110mg, 79.23%)을 얻었다. LCMS: m/z = 387.2(M+1)⁺.

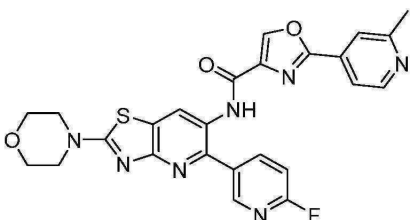
[1336] 단계 3: 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1337] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(166mg, 0.4378 mmol) 및 DIPEA(174mg, 1.347 mmol)를 사용하여 2-모르폴리노-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(130mg, 0.336 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(103mg, 0.505 mmol)과 결합시켜서 결합된 생성물을 얻은 후, 메탄올/MeOH HCl(2/5mL)를 사용하여 탈보호하여 표제 화합물(75mg, 67.56%)을 얻었다.

[1338] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.0(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.69-8.68(d, 1H), 8.31(s, 1H), 8.20-8.00(bs, 2H), 7.87(s, 1H), 7.79-7.78(d, 1H), 3.76-3.64(m, 8H), 2.60(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 489.3(M+1)⁺. HPLC: 95.64%.

[1339] 실시예 122

[1340] N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1341]

[1342] 단계 1: 4-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1343] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(5/1mL) 중의 요오드화나트륨(299mg, 1.99 mmol), 탄산칼륨(276mg, 1.99 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(243mg, 0.333 mmol)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.666 mmol)을 (6-플

루오로피리딘-3-일)보론산(234mg, 1.66 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(152mg, 63.33%)을 얻었다.

[1344] 단계 2: 5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1345] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(5/1mL) 중의 아연 분말(220mg, 3.368 mmol) 및 염화암모늄(360mg, 6.736 mmol)을 사용하여 4-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(152mg, 0.4210 mmol)을 환원시켜서 조생성물(150mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 331.9(M+1)^+$.

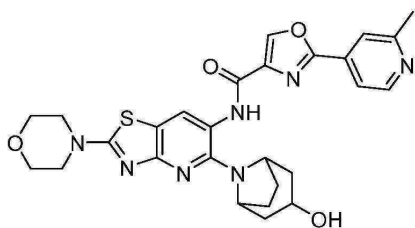
[1346] 단계 3: N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1347] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(223mg, 0.589 mmol) 및 DIPEA(234mg, 1.812 mmol)를 사용하여 미정제 5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(150mg, 0.4531 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(138mg, 6.797 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(110mg, 47%)을 얻었다.

[1348] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.4(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.68-8.66(d, 1H), 8.589-8.582(d, 1H), 8.427(s, 1H), 8.00-7.98(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74-7.73(d, 1H), 3.76-3.75(t, 4H), 3.67-3.66(t, 4H), 2.58(s, 3H). LCMS: 79.07%, $m/z = 518.3(M+1)^+$. HPLC: 95.64%.

[1349] 실시예 123

[1350] N-(5-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1351]

[1352] 단계 1: 8-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올의 제조

[1353] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(552mg, 4 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(300mg, 1 mmol)을 8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올 히드록로라이드(195mg, 1.2 mmol)로 치환하여 표제 화합물(360mg, 92.3%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 392.1(M+1)^+$.

[1354] 단계 2: 8-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올의 제조

[1355] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(10/2mL) 중의 아연 분말(468mg, 7.161 mmol) 및 염화암모늄(766mg, 14.321 mmol)을 사용하여 8-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올(350mg, 0.8951 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(280mg, 86.68%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 362.1(M+1)^+$.

[1356] 단계 3: N-(5-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1357] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(136mg, 0.3601 mmol) 및 DIPEA(143mg, 1.108 mmol)를 사용하여 8-(6-아미노-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-올(100mg, 0.2770 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(85mg, 0.4155 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(120mg, 79.47%)을 얻었다.

[1358] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.52(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.71-8.70(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73-

7.72(s, 1H), 4.568-4.563(d, 1H), 4.10(s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.74-3.72(t, 4H), 3.58-3.55(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.42-2.39(m, 2H), 2.20-2.18(m, 2H), 1.94-1.93(m, 2H), 1.83-1.80(m, 2H). LCMS: 100%, m/z = 548.5(M+1)⁺. HPLC: 95.67%.

[1359] 실시예 124

[1360] N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1361]

[1362] 단계 1: 6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올의 제조

[1363] 실시예 1의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 에틸크산테이트칼륨(3g, 18.881 mmol)을 사용하여 155℃에서 3시간 동안 3,5-디브로모-6-클로로피리딘-2-아민(3g, 10.489 mmol)을 고리화시켜서 표제 화합물(2.95g, 100%)을 얻었다. LCMS: m/z = 280.8(M-1)⁺.

[1364] 단계 2: 6-브로모-5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1365] 실시예 1의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 에틸아세테이트(100mL) 중의 탄산칼륨(2.94g, 21.352 mmol) 및 요오드화메틸(2.29g, 16.014 mmol)을 사용하여 6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-티올(3g, 10.676 mmol)을 메틸화시켜서 표제 화합물(3.16g, 100%)을 얻었다. LCMS: m/z = 296.7(M+1)⁺.

[1366] 단계 3: 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1367] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(932mg, 6.756 mmol) 및 THF(5mL)를 사용하여 85℃에서 14시간 동안 6-브로모-5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(500mg, 1.689 mmol)을 3-(벤질옥시)피페리딘 히드록로라이드(322mg, 1.689 mmol)로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 조생성물을 60-120 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 그 화합물을 헥산 중의 30% 에틸아세테이트를 사용하여 용리시켜서 표제 화합물(280mg, 37.8%)을 얻었다. LCMS: m/z = 438.2(M)⁺.

[1368] 단계 4: 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1369] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(1mL) 중의 피페리딘(1mL)을 사용하여 125℃에서 14시간 동안 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘(280mg, 0.639 mmol)을 치환시켜서 조생성물(280mg)을 얻었다. LCMS: m/z = 489.1(M+2)⁺.

[1370] 단계 5: N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1371] 1,4-디옥산(4mL) 중의 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(50mg, 0.102 mmol), 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(31mg, 0.154 mmol)(중간체 23) 및 인산칼륨(65mg, 0.306 mmol) 용액에 요오드화 구리(2mg, 0.01 mmol) 및 트랜스-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(5mg, 0.030 mmol)을 첨가하고, 110℃에서 14시간 동안 가열하였다. 용매를 증류 제거하고 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(40mg, 64.5%)을 얻었다. LCMS: m/z = 610.3(M+1)⁺.

[1372] 단계 6: N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

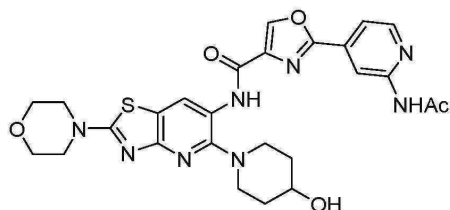
[1373] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(5mL) 및 톨루엔(1mL)을 사용하여 110℃에서

14시간 동안 N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(200mg, 0.328 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(50mg, 29.4%)을 얻었다.

[1374] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.90(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.70-8.69(d, 1H), 8.39(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.74-7.25(s, 1H), 4.05-3.94(m, 2H), 3.85-3.70(m, 1H), 3.53-3.51(m, 2H), 3.14-3.10(t, 4H), 2.67(s, 3H), 1.92-1.58(m, 11H). LCMS: 96.10%, $m/z = 520.4(\text{M}+1)^+$. HPLC: 97.47%.

[1375] **실시예 125**

[1376] 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



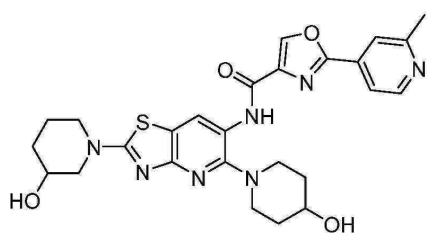
[1377]

[1378] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(197mg, 0.5188 mmol) 및 DIPEA(179mg, 1.3835 mmol)를 사용하여 5-(4-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 85의 단계 3의 생성물)(155mg, 0.3452 mmol)을 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 20)(106mg, 0.4315 mmol)과 결합시켜서 미정제 화합물을 얻은 후, TBAF/THF(1/10mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(42mg, 46%)을 얻었다.

[1379] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 9.10(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.32-8.31(d, 1H), 7.42-7.41(d, 1H), 7.33-7.32(d, 1H), 7.07-7.06(d, 1H), 3.18(s, 4H), 3.69-3.67(m, 4H), 3.30-3.26(m, 2H), 3.09-3.01(t, 2H), 2.26(s, 3H), 2.19-2.16(m, 2H), 2.00-1.87(m, 4H). LCMS: 96.40%, $m/z = 564.4(\text{M}+1)^+$. HPLC: 96.95%.

[1380] **실시예 126**

[1381] N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1382]

[1383] 단계 1: 1-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올의 제조

[1384] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(126mg, 0.912 mmol) 및 DMF(5mL)를 사용하여 150°C에서 5시간 동안 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 125의 단계 3의 생성물)(200mg, 0.456 mmol)을 4-히드록시피페리딘(56mg, 0.547 mmol)으로 치환시켜서 조생성물(250mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 505.3(\text{M}+2)^+$.

[1385] 단계 2: 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-(4-((3-급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1386] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(149mg, 0.992 mmol), 이미다졸(50mg, 0.744 mmol) 및 DMAP(60mg, 0.496 mmol)를 사용하여 실온에서 2시간 동안 1-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(250mg, 0.496 mmol)을 보호화하여

조생성물(306mg)을 얻었다.

[1387] 단계 3: N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1388] 실시예 125의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,4-디옥산(5mL) 중의 인산칼륨(314mg, 1.485 mmol), 요오드화 구리(10mg, 0.049 mmol) 및 트랜스-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(21mg, 0.148 mmol)을 사용하여 110℃에서 14시간 동안 2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-6-브로모-5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(306mg, 0.495 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(120mg, 0.595 mmol)(중간체 23)와 결합시키고, 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(300mg, 84.2%)을 얻었다.

[1389] 단계 4: N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1390] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성.HCl/메탄올(1/1mL)을 사용하여 N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(150mg, 0.202 mmol)를 탈보호화하여 미정제 화합물(120mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 626.4(M+1)^+$.

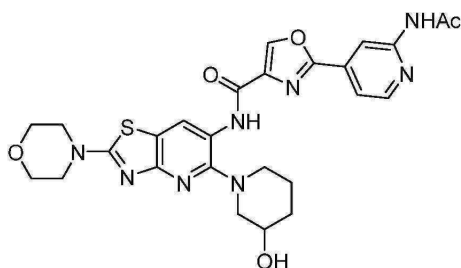
[1391] 단계 5: N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1392] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, TFA(5mL) 및 톨루엔(1mL)을 사용하여 110℃에서 1시간 동안 N-(2-(3-(벤질옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(120mg, 0.191 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40mg, 39.2%)을 얻었다.

[1393] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.76(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.70-8.69(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.79-7.77(d, 1H), 5.09-5.08(d, 1H), 4.90-4.89(d, 1H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.73-3.62(m, 3H), 3.21-3.11(m, 4H), 2.89-2.86(t, 2H), 2.67(s, 3H), 2.02-1.99(m, 2H), 1.90-1.77(m, 4H), 1.53-1.23(m, 2H). LCMS: 81.88%, $m/z = 536.3(M+1)^+$. HPLC: 98.31%.

[1394] 실시예 127

[1395] 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1396]

[1397] 단계 1: 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올의 제조

[1398] 실시예 43의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 탄산칼륨(691mg, 4.99 mmol)을 사용하여 실온에서 2시간 동안 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(500mg, 1.66mmol)을 피페리딘-3-올(202mg, 1.99 mmol)로 치환시켜서 표제 화합물(500mg, 83.33%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 366.2(M+1)^+$.

[1399] 단계 2: 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1400] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(185mg, 1.232

mmol) 및 이미다졸(11 mg, 1.643 mmol) 및 DMAP(20mg, 0.1643 mmol)를 사용하여 실온에서 0.5시간 동안 1-(2-모르폴리노-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-3-올(300mg, 0.8219 mmol)을 보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(350mg, 89.74%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 480.2(M+1)^+$.

[1401] 단계 3: 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1402] 실시예 38의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(10/2mL) 중의 아연 분말(435mg, 6.66 mmol) 및 염화암모늄(713mg, 13.3 mmol)을 사용하여 4-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(400mg, 0.8333 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(290mg, 77.33%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 451.0(M+1)^+$.

[1403] 단계 4: 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1404] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(108mg, 0.288 mmol) 및 DIPEA(115mg, 0.888 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(100mg, 0.222 mmol)을 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 20)(82mg, 0.332 mmol)와 결합시켜서 미정제 표제 화합물(132mg, 88%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 679.5(M+1)^+$.

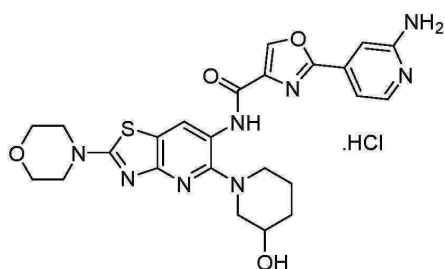
[1405] 단계 5: 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1406] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(3mL)을 사용하여 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드(132mg, 0.1946 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(20mg, 18.34%)을 얻었다.

[1407] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.81(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.56-8.55(d, 1H), 7.66-7.65(d, 1H), 4.81(s, 1H), 3.88(s, 1H), 3.74(s, 4H), 3.58(s, 4H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.14-3.11(d, 1H), 2.72-2.60(m, 3H), 2.15(s, 3H), 2.05(s, 1H), 1.86(s, 1H), 1.40-1.20(m, 1H). LCMS: 49.65%, $m/z = 565.4(M+1)^+$. HPLC: 95.43%.

[1408] 실시예 128

[1409] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1410]

[1411] 단계 1: 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1412] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(109mg, 0.288 mmol) 및 DIPEA(114mg, 0.888 mmol)를 사용하여 5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 128의 단계 3의 생성물)(100mg, 0.222 mmol)을 2-(2-아미노피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 21)(68mg, 0.333 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(120mg, 85.71%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 637.4(M+1)^+$.

[1413] 단계 2: 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥

사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

[1414] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl/메탄올(5/2mL)을 사용하여 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드(120mg, 0.188 mmol)를 탈보호화하여 표제 화합물(20mg, 37.73%)을 얻었다.

[1415] ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.58(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.20-8.19(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.28-7.27(d, 1H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.74(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.14-3.09(m, 1H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.76-2.73(m, 2H), 2.10-1.70(m, 6H). LCMS: 93.20%, m/z = 523.4(M+1)⁺. HPLC: 97.01%.

[1416] 실시예 129

[1417] 5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드 히드로클로라이드



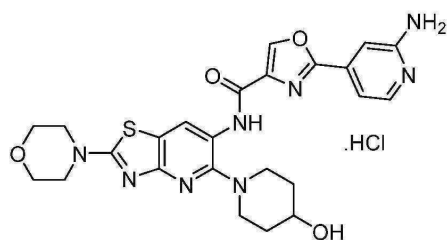
[1418]

[1419] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 HATU(197mg, 0.5188 mmol) 및 DIPEA(179mg, 1.3835 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 85의 단계 3의 생성물)(155mg, 0.3452 mmol)을 5-(2-아세트아미도피리딘-4-일)푸란-2-카르복실산(중간체 22)(106mg, 0.4315 mmol)과 결합시켜서 미정제 화합물을 얻은 후, HCl/MeOH(5/5mL)를 사용하여 탈보호화하여 표제 화합물(50mg, 55%)을 얻었다.

[1420] ¹HNMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.58(s, 1H), 7.93-7.91(d, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.41-7.38(dd, 1H), 3.88-3.78(m, 12H), 2.04-1.81(m, 5H). LCMS: 99.14%, m/z = 522.3(M+1)⁺. HPLC: 97.06%.

[1421] 실시예 130

[1422] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



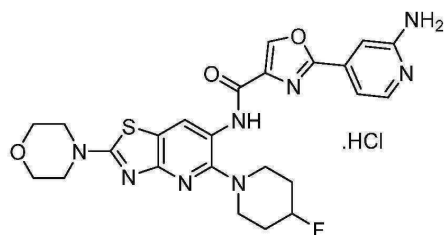
[1423]

[1424] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(3mL) 중의 HATU(126mg, 0.333 mmol) 및 DIPEA(114mg, 0.888 mmol)를 사용하여 5-(4-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 85의 단계 3의 생성물)(100mg, 0.222 mmol)을 2-(2-아미노피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 21)(50mg, 0.244 mmol)과 결합시켜서 미정제 화합물을 얻은 후, 메탄올성 HCl/MeOH(2/1mL)을 사용하여 탈보호화하여 미정제 화합물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하고 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(27mg, 31%)을 얻었다.

[1425] ¹HNMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.95(s, 1H), 8.868-8.864(d, 1H), 8.05-8.03(d, 1H), 7.687-7.684(d, 1H), 7.53-7.50(dd, 1H), 3.87-3.84(t, 4H), 3.73(s, 4H), 3.54-3.33(m, 2H), 3.12-3.07(m, 3H), 2.12-2.09(m, 2H), 1.90-1.87(m, 2H). LCMS: 99.56%, m/z = 523.2(M+1)⁺. HPLC: 97.24%.

[1426] 실시예 131

[1427] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1428]

[1429] 실시예 45에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(0.3mL) 중의 HATU(100mg, 0.27 mmol) 및 DIPEA(0.0mg, 0.83 mmol)를 사용하여 5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(실시예 98의 단계 2의 생성물)(70mg, 0.2 mmol)을 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(중간체 20)(62mg, 0.24 mmol)과 결합시켜서 조생성물을 얻은 후, HCl/MeOH(0.5/2mL)를 사용하여 탈보호하여 미정제 화합물을 얻었다. 이어서 예비 HPLC로 정제하고 메탄올/에테르 HCl(0.5/0.5mL)로 처리하여 표제 화합물(30mg)을 얻었다.

[1430] $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz})$: δ 8.90(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.03-8.02(d, 1H), 7.64-7.63(d, 1H), 7.50-7.06(dd, 1H), 3.86-3.83(m, 4H), 3.73-3.70(t, 4H), 3.37-3.31(m, 2H), 3.24-3.23(m, 5H), 2.30-2.20(m, 4H). LCMS: 58.28%, $m/z = 525.2(\text{M}+1)^+$. HPLC: 98.31%.

[1431] 실시예 132

[1432] N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1433]

[1434] 단계 1: 4-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린의 제조

[1435] 실시예 1의 단계 7에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,2-디메톡시에탄/물(1/0.2mL) 중의 요오드화나트륨(200mg, 1.3 mmol), 탄산칼륨(276mg, 2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(48mg, 0.067 mmol)를 사용하여 4-(5-클로로-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(실시예 20의 단계 4의 생성물)(200mg, 0.666 mmol)을(2-플루오로피리딘-4-일)보론산(223mg, 1 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(100mg)을 얻었다.

[1436] 단계 2: 5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민의 제조

[1437] 실시예 1의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF/물(2/1mL) 중의 아연 분말(130mg, 1.99 mmol) 및 염화암모늄(212mg, 3.98 mmol)을 사용하여 4-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-6-니트로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)모르폴린(90mg, 0.25 mmol)을 환원시켜서 표제 화합물(70mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 332.3(\text{M}+1)^+$.

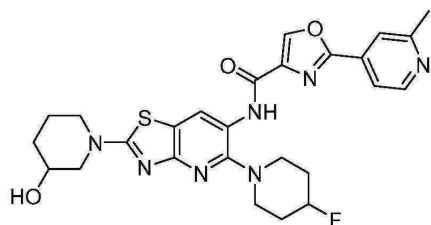
[1438] 단계 3: N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1439] 실시예 1의 단계 6에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(0.3mL) 중의 HATU(104mg, 0.27 mmol) 및 DIPEA(0.0mg, 0.84 mmol)를 사용하여 미정제 5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-아민(70mg, 0.21 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복실산(52mg, 0.25 mmol)과 결합시켜서 표제 화합물(100mg)을 얻었다.

[1440] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10.40(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.67-8.65(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.28-8.26(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.73-7.71(d, 1H), 7.63-7.61(d, 1H), 7.44(s, 1H), 3.75(s, 4H), 3.65(s, 4H), 2.56(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 518.4(M+1) $^+$. HPLC: 96.41%.

[1441] 실시예 133

[1442] N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드



[1443]

[1444] 단계 1: 1-(6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-3-올의 제조

[1445] 실시예 6의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, THF(10mL) 중의 3-히드록시피페리딘(510mg, 5.06 mmol)을 사용하여 100°C에서 5시간 동안 6-브로모-5-클로로-2-(메틸티오)티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 125의 단계 2의 생성물)(1g, 3.370 mmol)을 치환시켜서 조생성물(280mg)을 얻었다. 조생성물을 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 그 화합물을 용리제로서 DCM 중의 5% 메탄올을 사용하여 표제 화합물(1.1g, 94%)을 얻었다.

[1446] 단계 2: 6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1447] 실시예 41의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DMF(5mL) 중의 TBDMS 클로라이드(863mg, 5.73 mmol), 이미다졸(292mg, 4.297 mmol) 및 DMAP(350mg, 2.865 mmol)를 사용하여 실온에서 1시간 동안 1-(6-브로모-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-3-올(1g, 2.865 mmol)을 보호화하여 표제 화합물(1.3g, 100%)을 얻었다. LCMS: m/z = 464.2(M+2) $^+$.

[1448] 단계 3: 1-(6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올의 제조

[1449] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(298mg, 2.164 mmol) 및 DMF(1mL)를 사용하여 160°C에서 14시간 동안 6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘(500mg, 1.082 mmol)을 4-히드록시피페리딘(162mg, 1.623 mmol)으로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 조생성물을 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 그 화합물을 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 용리시켜서 표제 화합물(200mg, 35%)을 얻었다. LCMS: m/z = 527.2(M+2) $^+$.

[1450] 단계 4: 6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-플루오로피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘의 제조

[1451] 실시예 59의 단계 2에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, DCM(5mL) 중의 DAST(0.2mL)를 사용하여 -20°C에서 1시간 동안 1-(6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-올(200mg, 0.378 mmol)을 불화시켰다. 생성된 조생성물을 용리제로서 헥산 중의 50% 에틸아세테이트를 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(120mg)을 얻었다. LCMS: m/z = 529.3(M) $^+$.

[1452] 단계 5: N-(2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-플루오로피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1453] 실시예 125의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,4-디옥산(5mL) 중의 인산칼륨(143mg, 0.678 mmol), 요오드화 구리(4mg, 0.022 mmol) 및 트랜스-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(10mg, 0.067 mmol)을 사용하여 110°C에서 14시간 동안 6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-플루오로피페리

딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘(120mg, 0.226 mmol)을 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(60mg, 0.294 mmol)(중간체 23)와 결합시키고, 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 화합물(100mg)을 얻었다. LCMS: $m/z = 652.4(M+1)^+$.

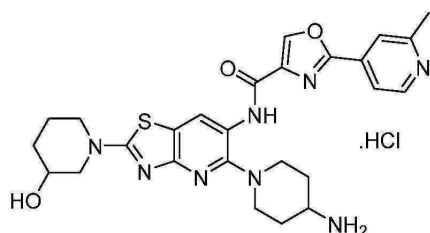
[1454] 단계 6: N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드의 제조

[1455] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL) 및 메탄올(1mL)을 사용하여 실온에서 0.5시간 동안 N-(2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-(4-플루오로피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(100mg, 0.153 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(24mg, 29.2%)을 얻었다.

[1456] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 9.83(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.71-8.69(d, 1H), 8.41(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.72-7.70(d, 1H), 5.00-4.75(m, 1H), 3.97-3.94(m, 2H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.40-3.30(m, 2H), 3.13-3.11(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.24-2.20(m, 4H), 2.00-1.99(m, 3H), 1.69-1.64(m, 2H). LCMS: 93.92%, $m/z = 538.4(M+1)^+$. HPLC: 95.18%.

[1457] 실시예 134

[1458] N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1459]

[1460] 단계 1: 3급부틸(1-(6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-일)카르바메이트의 제조

[1461] 실시예 38의 단계 1에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 탄산칼륨(298mg, 2.164 mmol) 및 DMF(1mL)를 사용하여 150℃에서 14시간 동안 6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-5-클로로티아졸로[4,5-b]피리딘(실시예 134의 단계 2의 생성물)(500mg, 1.082 mmol)을 3급부틸 피페리딘-4-일카르바메이트(324mg, 1.623 mmol)로 치환시켜서 조생성물을 얻었다. 조생성물을 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 그 화합물을 용리제로서 헥산 중의 5% 아세테이트를 사용하여 용리시켜서 표제 화합물(100mg, 14.7%)을 얻었다. LCMS: $m/z = 628.4(M+2)^+$.

[1462] 단계 2: 3급부틸(1-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-일)카르바메이트의 제조

[1463] 실시예 125의 단계 5에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 1,4-디옥산(5mL) 중의 인산칼륨(101mg, 0.477 mmol), 요오드화 구리(3mg, 0.015 mmol) 및 트랜스-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(7mg, 0.047 mmol)을 사용하여 110℃에서 14시간 동안 3급부틸(1-(6-브로모-2-(3-((3급부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(100mg, 0.159 mmol)를 2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(42mg, 0.207 mmol)(중간체 23)와 결합시키고, 용리제로서 DCM 중의 2% 메탄올을 사용하여 60-120 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 화합물(100mg)을 얻었다.

[1464] 단계 3: N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

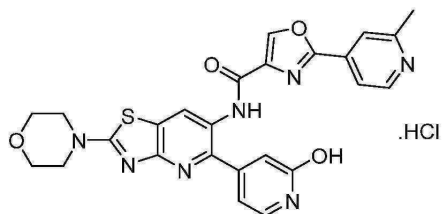
[1465] 실시예 1의 단계 8에 개시된 것과 동일한 반응 조건을 이용해, 메탄올성 HCl(5mL) 및 메탄올(1mL)을 사용하여 실온에서 0.5시간 동안 3급부틸(1-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-6-(2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드)티아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피페리딘-4-일)카르바메이트(100mg, 0.153 mmol)를 탈보호화하여 조생성물을 얻

었다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물(20mg, 28.1%)을 얻었다.

[1466] ^1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 8.96-8.92(m, 2H), 8.76(s, 1H), 8.60-8.58(m, 2H), 3.98-3.88(m, 2H), 3.76-3.66(m, 5H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.17-3.09(t, 2H), 2.94(s, 3H), 2.13-1.96(m, 7H), 2.35-2.20(m, 2H). LCMS: 98.18%, m/z = 535.4($\text{M}+1$) $^+$. HPLC: 96.08%.

[1467] **실시예 135**

[1468] N-(5-(2-히드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드



[1469]

[1470] 메탄올성 HCl(10mL) 중의 N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드(실시예 133)(100mg, 0.19 mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 용매를 증류 제거하였다. 생성된 조생성물을 예비 HPLC로 정제한 후, 메탄올성 HCl로 처리하여 표제 화합물(50mg)을 얻었다.

[1471] ^1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 8.91-8.88(m, 2H), 8.78(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.48-8.46(d, 1H), 7.83-7.80(d, 1H), 7.12(s, 1H), 7.97-7.95(d, 1H), 3.88(s, 8H), 2.91(s, 3H). LCMS: 100%, m/z = 516.2($\text{M}+1$) $^+$. HPLC: 98.02%.

[1472] **IRAK-4 생화학 분석**

[1473] 밀리포어(Millipore, USA)로부터의 재조합 IRAK-4 키나제를 사용하여 TR-FRET 분석법으로 화합물들의 IRAK-4 효소 억제 가능성을 시험하였다. 분석 완충액은 50mM Tris-HCl pH 7.5, 20mM MgCl_2 , 1mM EGTA, 2mM DTT, 3mM MnCl_2 및 0.01% Tween20이었다. IRAK-4 키나제 5ng를 분석에 사용하였다. 효소를 시험 화합물과 함께 실온에서 30분 동안 예비 배양한 후, 100nM 바이오틴 히스톤 H3(Millipore, USA) 및 20 μM ATP(Sigma, USA)를 함유하는 기질 혼합물을 첨가하고 반응물을 30분 동안 배양하였다. 배양 후, 40mM EDTA, 1nM 유로퓸-안티-포스포-히스톤 H3(Ser 10) 항체(Perkin Elmer, USA) 및 20nM 슈어 라이트 알로피코시아닌-스트렙타비딘(Perkin Elmer, USA)을 함유하는 중지 혼합물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 615 nm 및 665 nm에서의 형광 발광을 340nm 여기 상태에서 측정하고 억제율(%)은 형광 강도[(F665/F615)*10000]의 비율로부터 추정하였다. 화합물은 초기에 1 μM 및 10 μM 농도에서 스크리닝하고 투여량 반응 연구를 위해 강력한 화합물(1 μM 에서의 저해율 >50%)을 채택하였다. IC_{50} 값은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어 버전 6.01을 사용하는 S자형 투여량 반응(가변 슬로프) 커브 피팅 프로그램에 용량-반응 데이터를 피팅시켜서 추정하였다.

[1474] 본 발명의 화합물을 전술한 분석법으로 스크리닝하여 그 결과(IC_{50})를 표 1에 요약하였다. 실시예의 화합물의 IC_{50} 값을 이하에 제시하며, "A"는 50nM 또는 그 이하의 IC_{50} 값을 나타내고, "B"는 50.01 nM 내지 100nM 범위의 IC_{50} 값을 나타내고, "C"는 100 nM 이상의 IC_{50} 값을 나타낸다.

표 2

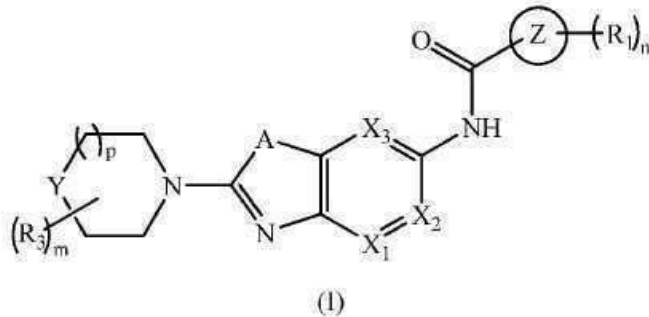
[1475] 선택된 화합물의 IRAK4 활성의 IC_{50} 값.

그룹	실시예 번호
A	3, 5, 7-8, 10-14, 16, 20-27, 29, 32-41, 43-45, 47, 50-67, 69-78, 80, 82-102, 104, 110-111, 113-131 및 133-134
B	4, 6, 9, 42, 68 및 79
C	17, 28, 30-31, 46, 48, 81, 103, 105-109 및 112

[1476] 본 발명은 다음과 같은 실시양태로 나타내어진다.

[1477] [실시양태 1]

[1478] 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체:



[1479]

[1480] 여기서, X_1 및 X_3 은 독립적으로 CH 또는 N이고; X_2 는 CR_2 또는 N이고; 상기 X_1 , X_2 , 또는 X_3 중 하나만 N이고;

[1481] A 는 O 또는 S이고;

[1482] Y 는 $-CH_2-$ 또는 O이고;

[1483] 고리 Z는 아릴 또는 헤테로시클릴이고;

[1484] R_1 은, 각 경우에, 독립적으로 할로 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 $-NR_aR_b$ 이고;

[1485] R_2 는 수소, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 또는 $-NR_aR_b$ 이고; 여기서 치환기는 알킬, 아미노, 할로 또는 히드록실이고;

[1486] R_3 은, 각 경우에, 알킬 또는 히드록실이고;

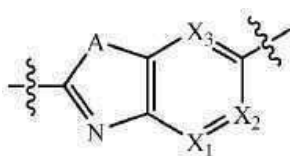
[1487] R_a 및 R_b 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 또는 헤테로시클릴이고;

[1488] m 및 n은 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

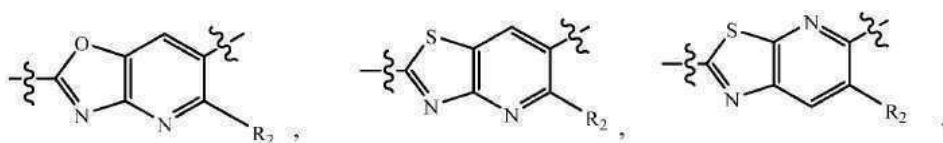
[1489] p 는 0 또는 1이다.

[1490] [실시양태 2]

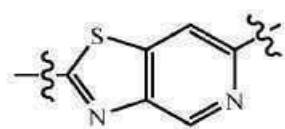
[1491] 제1항에 있어서,



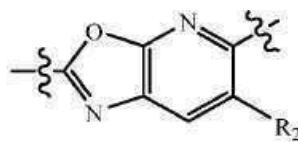
[1492] 상기 그룹 이



[1493]



또는



이고;

[1494]

[1495]

R₂는 제1항에 정의된바와 같은, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1496]

[실시양태 3]

[1497]

제1항에 있어서, 상기 고리 Z가 아릴 또는 5원 또는 6원 헤테로시클릴인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1498]

[실시양태 4]

[1499]

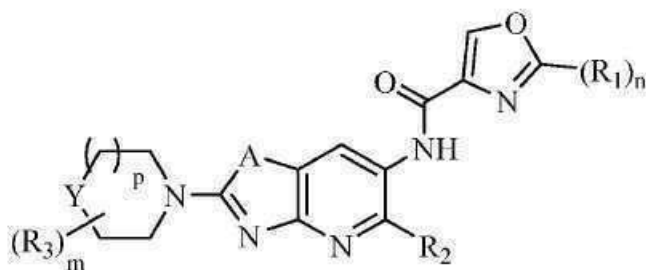
제1항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 Z가 선택적으로 치환된 그룹으로서, 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1H-테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 옥사조리디닐, 티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디옥사닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로피라닐 또는 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택되고; 이들 각각은 알킬, 알콕시, 할로, 히드록실, 히드록시알킬, 또는 -NR_aR_b로 선택적으로 치환되고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 아실인; 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1500]

[실시양태 5]

[1501]

제1항에 있어서, 화학식(IA)의 화합물인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체:



(IA)

[1502]

[1503]

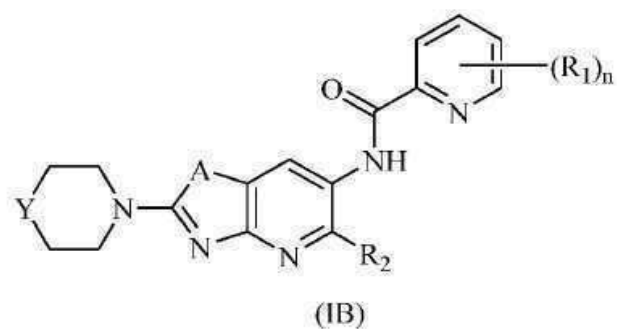
여기서, A, Y, R₁, R₂, R₃, m, p 및 n은 제1항에 정의된바와 같다.

[1504]

[실시양태 6]

[1505]

제1항에 있어서, 화학식(IB)의 화합물인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체:

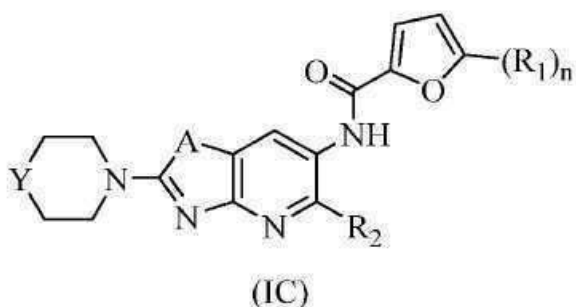


[1506]

[1507] 여기서, A, Y, R₁, R₂, 및 n은 제1항에 정의된바와 같다.

[1508] [실시양태 7]

[1509] 제1항에 있어서, 화학식(IC)의 화합물인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체:



[1510]

[1511] 여기서, A, Y, R₁, R₂, R₃, 및 n은 제1항에 정의된바와 같다.

[1512] [실시양태 8]

[1513] 제1항, 제5항, 제6항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 O 또는 CH₂인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1514] [실시양태 9]

[1515] 제1항, 제5항, 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 수소인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1516] [실시양태 10]

[1517] 제1항, 제5항, 제6항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피라졸릴, 푸라닐, 또는 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐로부터 선택된 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 히드록실, 할로, 알킬, 또는 아미노인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1518] [실시양태 11]

[1519] 제1항, 제5항, 제6항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R₂는 시클로알킬인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1520] [실시양태 12]

[1521] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R₁은 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; 여기서 치환기는 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 할로, 히드록실, 히드록시알킬 또는 -NR_aR_b이고; R_a 및 R_b는 독립적으로 수소 또는 아실이다.

- [1522] [실시양태 13]
- [1523] 제12항에 있어서, R₁은 피리딘, 피라졸릴, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.
- [1524] [실시양태 14]
- [1525] 제1항, 제3항, 제4항 또는 제6항 중 어느 한항에 있어서, R₁은 할로인, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.
- [1526] [실시양태 15]
- [1527] 하기 그룹에서 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.
- [1528] 1. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
- [1529] 2. 6'-아미노-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1530] 3. N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1531] 4. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드
- [1532] 5. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1533] 6. N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- [1534] 7. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1535] 8. 6-클로로-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1536] 9. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- [1537] 10. 2-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1538] 11. (S)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-3-일아미노)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1539] 12. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노옥사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
- [1540] 13. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-c]피리딘-6-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
- [1541] 14. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[5,4-b]피리딘-5-일)-[2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
- [1542] 15. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1543] 16. 6'-아미노-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2,3'-바이피리딘]-6-카르복사미드;
- [1544] 17. N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- [1545] 18. 3-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [1546] 19. 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-5-플루오로-N-(2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [1547] 20. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1548] 21. N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- [1549] 22. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1H-피라졸-4-일)피콜린아미드;
- [1550] 23. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;

- [1551] 24. N-(2,5-디모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1552] 25. N-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1553] 26. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1554] 27. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1555] 28. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1556] 29. 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1557] 30. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-히드록시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1558] 31. 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1559] 32. 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1560] 33. 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1561] 34. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1562] 35. 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1563] 36. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1564] 37. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1565] 38. (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1566] 39. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1567] 40. (R)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1568] 41. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1569] 42. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1570] 43. (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1571] 44. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1572] 45. (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1573] 46. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-

4-카르복사미드;

- [1574] 47. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1575] 48. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(5-(피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1576] 49. N-(2-(2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1577] 50. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린아미드 히드로클로라이드;
- [1578] 51. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1579] 52. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1580] 53. N-2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1581] 54. 2-(2-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1582] 55. 2-(2-히드록시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1583] 56. N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메톡시피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드
- [1584] 57. 2-(6-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1585] 58. 2-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1586] 59. (S)-N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1587] 60. 2-(6-메틸피리딘-3-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1588] 61. 2-(3-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1589] 62. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1590] 63. (S)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1591] 64. (S)-6-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1592] 65. (S)-N-(2,5-디(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피콜린아미드;
- [1593] 66. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1594] 67. (S)-N-(5-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1595] 68. (S)-2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-

카르복사미드;

- [1596] 69. N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1597] 70. (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1598] 71. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1599] 72. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드;
- [1600] 73. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1601] 74. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)피롤린아미드;
- [1602] 75. (S)-N-(5-시클로프로필-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1603] 76. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1604] 77. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1605] 78. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1606] 79. (S)-N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)피롤린아미드;
- [1607] 80. N-(5-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1608] 81. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
- [1609] 82. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1610] 83. (S)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1611] 84. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1612] 85. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1613] 86. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1614] 87. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1615] 88. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1616] 89. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르

복사미드;

- [1617] 90. 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1618] 91. N-(5-(아제판-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1619] 92. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1620] 93. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1621] 94. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드
- [1622] 95. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1623] 96. (S)-6-(1-(2-히드록시프로필)-1H-피라졸-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)피콜린아미드;
- [1624] 97. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1625] 98. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1626] 99. N-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1627] 100. N-(5-(3-플루오로페닐)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1628] 101. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1629] 102. N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1630] 103. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1631] 104. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1632] 105. (R)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1633] 106. N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1634] 107. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1635] 108. (S)-N-(5-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)티오펜-2-카르복사미드;
- [1636] 109. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1637] 110. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-

4-카르복사미드;

- [1638] 111. 5-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피페리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1639] 112. N-(5-(아제티딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1640] 113. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(피롤리딘-1-일)옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1641] 114. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1642] 115. (R)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-5-(2-메틸피리딘-4-일)푸란-2-카르복사미드;
- [1643] 116. N-(5-(푸란-3-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1644] 117. N-(5-(3-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1645] 118. N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1646] 119. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1647] 120. (S)-N-(5-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1648] 121. 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(2-모르폴리노-5-(1H-피라졸-4-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1649] 122. N-(5-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1650] 123. N-(5-(3-히드록시-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1651] 124. N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1652] 125. 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1653] 126. N-(2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-5-(4-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1654] 127. 2-(2-아세트아미도피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1655] 128. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1656] 129. 5-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)푸란-3-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1657] 130. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-히드록시피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;

- [1658] 131. 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드;
- [1659] 132. N-(5-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1660] 133. N-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드;
- [1661] 134. N-(5-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드; 및
- [1662] 135. N-(5-(2-히드록시피리딘-4-일)-2-모르폴리노티아졸로[4,5-b]피리딘-6-일)-2-(2-메틸피리딘-4-일)옥사졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드.
- [1663] [실시양태 16]
- [1664] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [1665] [실시양태 17]
- [1666] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.
- [1667] [실시양태 18]
- [1668] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 IRAK4 매개된 장애 또는 질환 또는 병태를 치료하는 방법.
- [1669] [실시양태 19]
- [1670] 제18항에 있어서, 상기 IRAK4-매개 장애 또는 질환 또는 병태는 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사 장애, 유전적 장애, 호르몬 관련 질환, 면역 결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골 장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환 및 심혈관 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.
- [1671] [실시양태 20]
- [1672] 제19항에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 양성 또는 악성 종양; 뇌, 신장, 간, 위장, 질, 난소, 위종양, 유방, 방광, 결장, 전립선, 췌장, 폐, 자궁경부, 고환, 피부, 뼈 또는 갑상선의 암종; 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종, 소화기암, 경부 및 두부의 종양, 상피 과증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물 형성, 선종, 선암종, 각질극세포종(keratocanthoma), 표피암, 대세포암, 비-소세포 폐암, 림프종, 호지킨병 및 비호지킨병, 유방암, 여포성 암종, 유두암, 정낭피종(seminoma), 흑색종; 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 활성화 B 세포 유사 DLBCL, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 림프구성 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B 세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트럼 마크로글로불린혈증(Waldenstrom macroglobulinemia)(WM), 비장 변연부 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 형질세포종 및 다발성 골수종으로부터 선택된 혈액암으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.
- [1673] [실시양태 21]
- [1674] 제19항에 있어서, 상기 염증성 장애는 눈 알러지, 결막염, 건성각막결막염, 봄철 결막염, 알러지성 비염, 자동면역 혈액 장애(예를 들어, 용혈 빈혈, 재생불량성빈혈, 진성 적혈구계 빈혈 및 특발성 혈소판감소증), 전신 홍반성루푸스, 류마티스관절염, 다발연골염, 피부경화증, 베게너(Wegener) 육아종증, 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨(Steven-Johnson) 증후군, 특발성 스프루(sprue), 자동면역 염증성 장질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 과민성 대장증후군, 셀리악병, 치주염, 초자 양막증(hyaline membrane disease), 신장 질환, 사구체 질환, 알콜성 간질환, 다발성 경화증, 내분비 눈병, 그레이브스병(Grave's disease), 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민폐렴, 원발성 담관간경화증, 포도막염(앞 및 뒤), 쇼그렌 증후군, 간질 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신성 소아 특발성 관절염, 신장염, 혈관염, 게실염, 간질 방광염, 사구체신염(예를 들어, 특발성 신증후군 또는 미세 변화 신증 포함), 만성 육아종 질환, 자궁내막증, 랩토스피로시스 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 두통, 통증, 복합부위 통증 증후군, 심장비대, 근육 소모(muscle wasting), 이화

작용 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장병, 만성 심부전, 중피종, 무한성 외배엽 이형성, 베체트병(Behcet's diseases), 색조실조증, 파제트병(Paget's disease), 췌장염, 유전 주기열증후군, 천식, 급성 폐손상, 급성 호흡곤란증후군, 호산구증가증, 과민증, 아나필락시스, 섬유염, 위염, 위창자염, 부비동염, 눈 알러지, 실라카 유도된 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 낭성 섬유증, 산 유도된 폐손상, 폐 고혈압, 다발성신경염, 백내장, 전신경화증을 동반한 근육 감염, 포함체 근육염, 중증 근무력증, 갑상선염, 애디슨병(Addison's disease), 편평태선, 충수염, 아토피성 피부염, 천식, 알러지, 안검염, 모세기관지염, 기관지염, 윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 소아 류마티스관절염, 피부 근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 알러지 자반증(Henoch-Schonlein purpura), 간염, 화농성한선염, 면역글로불린 A 신장병, 간질성 폐질환, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐렴(pneumonitis, pneumonia), 다발근육염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 축농증, 구내염, 건막염, 건염, 편도염, 췌양성 대장염, 혈관염, 외음염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 괴만성 혈관염, 두드러기, 수포성 유사천포창, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 종양수반성 천포창, 후천성 표피수포증, 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스성 관절염, 크리오피린 관련 주기적 증후군(Cryopyrin Associated Periodic Syndrom, CAPS) 및 골관절염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

[1675] [실시양태 22]

[1676] 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사 장애, 유전 질환, 호르몬-관련 질환, 면역 결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환, 및 심혈관 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체.

[1677] [실시양태 23]

[1678] 암, 염증성 장애, 자동면역 질환, 대사 장애, 유전 질환, 호르몬-관련 질환, 면역 결핍 장애, 세포사와 연관된 병태, 파괴성 골장애, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 간질환, 및 심혈관 장애의 치료용 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 용도.