



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0106622
(43) 공개일자 2016년09월12일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7020367</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년01월28일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년07월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2015/000055</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/113452
국제공개일자 2015년08월06일</p> <p>(30) 우선권주장
PCT/CN2014/000139 2014년01월29일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 디벨로
프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)</p> <p>(72) 발명자
당, 샤오
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하
이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미
스클라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드
리우, 관
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하
이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미
스클라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 심미성</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **화합물**

(57) 요약

본 발명은 LRRK2 키나제 활성을 억제하는 신규한 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및, LRRK2 키나제 활성을 특징으로 하는 질환, 예를 들면 파킨슨병, 알츠하이머병 및 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 또는 예방에서의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

상, 잉시아

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클 라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드

스테이시, 루이지 피에로

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클 라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드

완, 제홍

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클 라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드

자오, 바오웨이

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에이리어 장지양 하이 테크 파크 하레이 로드 898 빌딩 3 글락소스미스클 라인 (차이나) 알앤디 컴퍼니 리미티드

에지, 콜린 마이클

영국 에스퀴1 2엔와이 하트퍼드셔 스티브니지 거늘즈 우드 로드 글락소스미스클라인

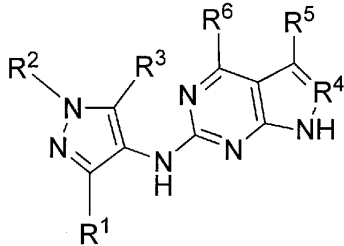
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 은 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

R^2 은 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서

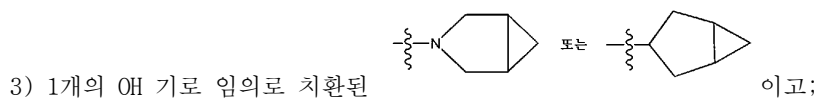
n 은 0, 1 또는 2이고,

R_a 및 R_b 의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 메틸이고,

Y 는

1) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴;

2) C_{1-3} 알킬, 할로, OH 또는 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는



R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 는 CH 또는 N이고;

R^5 는 H, CN 또는 메틸이고;

R^6 은 C_{1-3} 알콕시 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 이 0, 1 또는 2이고, Y 가 C_{1-3} 알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서 n 이 0, 1 또는 2이고, R_a 및 R_b 의 각각의 경우가 독립적으로 H 또는 메틸이고, Y 가 C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서 Y 가 C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 이 0, 1 또는 2이고, Y 가 아제티디닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴이 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 이 0이고, Y 가 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴이 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 Cl 또는 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 CH인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 에톡시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서,

R^1 이 H이고,

R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서 n 이 0이고, Y 가 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일 및 모르폴린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴이 메틸, OH, 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고,

R^3 이 할로이고,

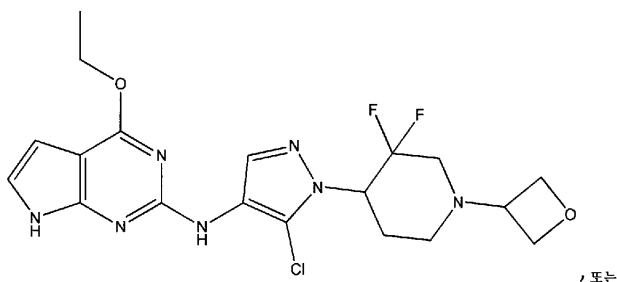
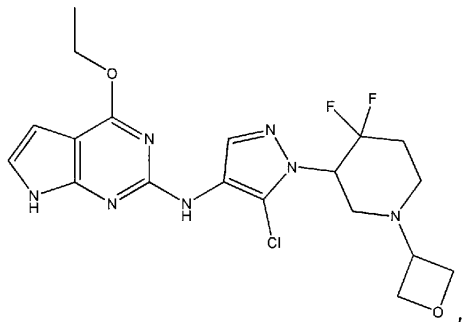
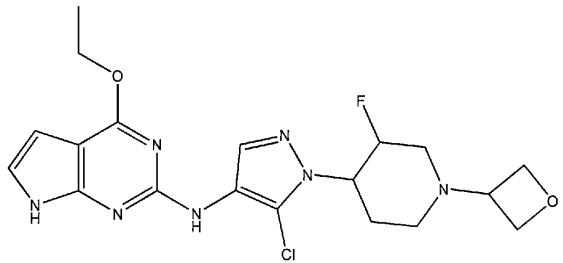
R^4 가 CH이고,

R^5 가 H이고,

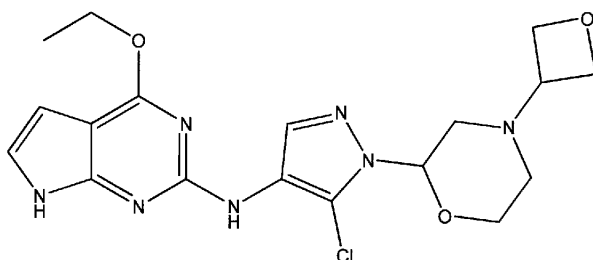
R^6 이 C_{1-3} 알콕실인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,



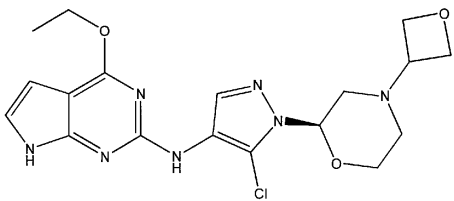
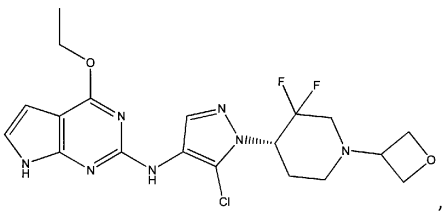
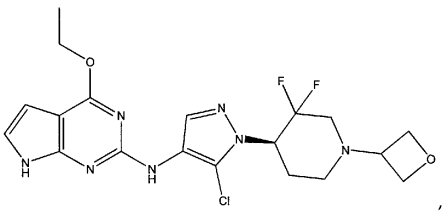
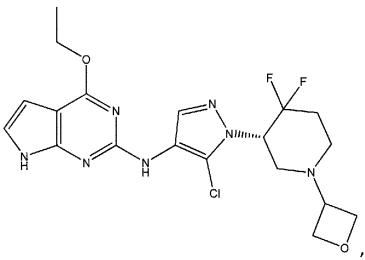
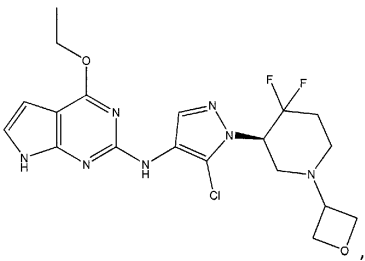
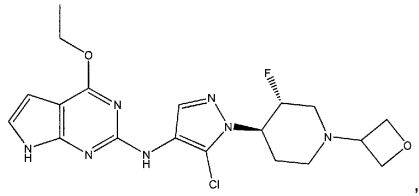
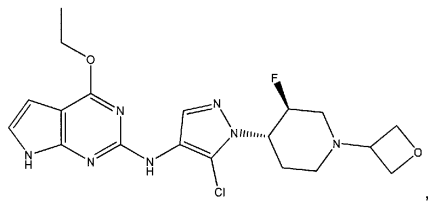
, 또는



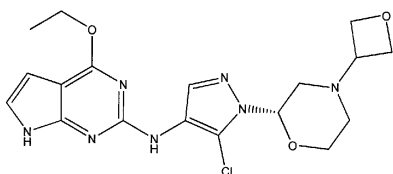
인 화합물 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서,



또는



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

파킨슨병의 치료를 위한 약제의 제조에서 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 18

파킨슨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 파킨슨병의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 의한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 중국 특허청에 2014년 1월 29일자로 출원된 PCT 국제 출원 번호 PCT/CN2014/000139를 우선권주장으로 하며, 그의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 LRRK2 키나제 활성을 억제하는 신규한 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및, LRRK2 키나제 활성을 특징으로 하는 질환, 예를 들면 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 및 알츠하이머병의 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 파킨슨병 (PD)은 뇌의 흑색질 영역에서의 도파민 신경세포의 선택적 변성 및 세포 사멸을 특징으로 하는 신경변성 장애이다. 파킨슨병은 일반적으로 산발성이고 미지의 병인인 것으로 간주되나, 최근 15년 이내에 상기 질환 및 관련 병원성 기전의 유전적 기초에 대한 이해의 중요한 발전이 있어 왔다. 발전의 한 분야는 류신 풍부 반복부 키나제 2 (LRRK2) 단백질의 이해이다. LRRK2 유전자에서의 다수의 미스센스 돌연변이는 가족 연구에서 보통염색체 우성 파킨슨병과 밀접하게 관련되어 있다 (WO2006068492 및 WO2006045392; Trinh and Farrer 2013, *Nature Reviews in Neurology* 9: 445-454; Paisan-Ruiz et al., 2013, *J. Parkinson's Disease* 3: 85-103 참조). LRRK2에서의 G2019S 돌연변이는 가장 흔한 미스센스 돌연변이이며, 산발성 파킨슨병과 밀접하게 유사한 임상적 표현형과 관련되어 있다. LRRK2 G2019S 돌연변이는 또한 산발성 파킨슨병 사례의 대략 1.5%에서 존재한다 (Gilks et al., 2005, *Lancet*, 365: 415-416 참조). LRRK2에서 알려진 병원성 코딩 돌연변이 이외에, LRRK2의 추가의 아미노산 코딩 변이체는 또한 파킨슨병의 발생 위험과 관련되어 있는 것으로 확인되었다 (Ross et al., 2011 *Lancet Neurology* 10: 898-908 참조). 게다가, 전 게놈 관련 분석 (GWAS)은 LRRK2를 파킨슨병

감수성 유전자좌로서 확인하였으며, 이는 LRRK2가 또한 LRRK2 단백질에서 아미노산 치환을 야기하는 돌연변이 없이 산발성 파킨슨병 사례와 관련될 수 있다는 것을 나타낸다 (Satake et al., 2009 *Nature Genetics* 41:1303-1307; Simon-Sanchez et al., 2009 *Nature Genetics* 41: 1308-1312 참조).

- [0006] LRRK2는 ROCO 단백질 패밀리의 구성원이며, 상기 패밀리의 모든 구성원은 5개의 보존 도메인을 공유한다. 가장 흔한 병원성 돌연변이 G2019S는 LRRK2의 고도로 보존된 키나제 도메인에서 발생된다. 상기 돌연변이는 제조합 LRRK2 단백질의 시험관내 효소 검정 (Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 307-317 참조)에서 및 G2019S PD 환자-유래 세포로부터 정제된 LRRK2 단백질 (Dzamko et al., 2010 *Biochem. J.* 430: 405-413 참조)에서 LRRK2 키나제 활성에서의 증가를 부여한다. 상이한 잔기, R1441에서 아미노산 치환을 부여하는 덜 흔한 LRRK2 병원성 돌연변이는 또한 LRRK2의 GTPase 도메인에 의하여 GTP 가수분해의 속도를 감소시켜 LRRK2 키나제 활성을 증가시키는 것으로 나타났다 (Guo et al., 2007 *Exp Cell Res.* 313: 3658-3670; West et al., 2007 *Hum. Mol Gen.* 16: 223-232 참조). 그러므로, 상기 증거는 LRRK2의 키나제 및 GTPase 활성이 발병기전에 대하여 중요하며, LRRK2 키나제 도메인은 전체 LRRK2 기능을 조절할 수 있다는 것을 나타낸다 (Cookson, 2010 *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 791-797 참조).
- [0007] 증가된 LRRK2 키나제 활성은 세포 배양 모델에서 신경세포 독성과 관련되어 있으며 (Smith et al., 2006 *Nature Neuroscience* 9: 1231-1233 참조), 키나제 억제제 화합물은 LRRK2-매개된 세포 사멸을 방지한다 (Lee et al., 2010 *Nat. Med.* 16: 998-1000 참조)는 것을 나타내는 증거가 존재한다.
- [0008] LRRK2 G2019S 파킨슨병 환자로부터 유래한 유도 만능성 줄기 세포 (iPSC)는 신경돌기 신장에서의 결함 및 로테논에 대한 증가된 감수성을 나타내며, 이는 G2019S 돌연변이의 유전 보정 또는 LRRK2 키나제 활성의 소분자 억제제를 사용한 세포의 처리에 의하여 개선될 수 있는 것으로 밝혀졌다 (Reinhardt et al., 2013 *Cell Stem Cell* 12: 354-367 참조). iPSC에서 LRRK2 G2019S 돌연변이와 관련된 증가된 미토콘드리아 손상은 또한 G2019S 돌연변이의 유전 보정에 의하여 차단된다 (Sanders et al., 2013 *Neurobiol. Dis.* 62: 381-386 참조).
- [0009] 추가의 증거는 자가포식-리소좀 경로를 갖는 LRRK2 기능 및 기능이상과 관련되어 있다 (Manzoni and Lewis, 2013 *Faseb J.* 27:3234-3429 참조). LRRK2 단백질은 세포가 알파-시뉴클레인을 분해하는 능력에 불리한 영향을 미치는 샤프론-매개된 자가포식에 결함을 부여한다 (Orenstein et al., 2013 *Nature Neurosci.* 16 394-406). 기타 세포 모델에서, 선택성 LRRK2 억제제는 대자가포식을 자극하는 것으로 나타났다 (Manzoni et al., 2013 *BBA Mol. Cell Res.* 1833: 2900-2910 참조). 이들 데이터는 LRRK2 키나제 활성의 소분자 억제제가 GBA 돌연변이와 관련된 파킨슨병의 형태를 비롯한 이상 자가포식/리소좀 분해 경로로부터 발생하는 세포성 단백질항상성에 서의 결함을 특징을 하는 질환 (Swan and Saunders-Pullman 2013 *Curr. Neurol. Neurosci Rep.* 13: 368 참조), 기타 알파-시뉴클레인성 질환, 타우병증, 알츠하이머병 (Li et al., 2010 *Neurodegen. Dis.* 7: 265-271 참조) 및 기타 신경변성 질환 (Nixon 2013 *Nat. Med.* 19: 983-997 참조) 및 고셔병 (Westbroek et al., 2011 *Trends. Mol. Med.* 17: 485-493 참조)의 치료에서의 유용성을 가질 수 있다. 추가로, 또한 정상 대상체의 섬유모세포에 비하여 니만-피크 C형 (NPC) 질환 환자의 섬유모세포에서 유의하게 증가된 레벨의 LRRK2 mRNA가 관찰되며, 이는 이상 LRRK2 기능이 리소좀 질병에서 역할을 할 수 있는 것을 나타낸다 (Reddy et al., 2006 *PLOS One* 1 (1):e19 doi: 10.1371/journal.pone.0000019 - supporting information Dataset S1 참조). 이러한 관찰은 LRRK2 억제제가 NPC의 치료를 위한 유용성을 가질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0010] LRRK2의 PD-관련 G2019S 돌연변이 형태는 또한 튜블린-관련 타우(Tau)의 인산화를 향상시키는 것으로 보고되었으며 (Kawakami et al., 2012 *PLoS ONE* 7: e30834, doi 10.1371 참조), LRRK2가 타우 및 알파-시뉴클린의 병원성 효과의 상류에서 작용하는 질환 모델이 제안되었다 (Taymans & Cookson, 2010, *BioEssays* 32: 227-235 참조). 이를 뒷받침하여, LRRK2 발현은 트랜스제닉 마우스 모델에서 불용성 타우의 증가된 응집 및 증가된 타우 인산화와 관련되어 있다 (Bailey et al., 2013 *Acta Neuropath.* 126:809-827 참조). PD 병원성 돌연변이 단백질 LRRK2 R1441G의 과발현은 트랜스제닉 마우스 모델에서 타우의 과인산화 및 파킨슨병의 증상을 야기하는 것으로 보고되었다 (Li, Y. et al., 2009, *Nature Neuroscience* 12: 826-828 참조). 그러므로, 이러한 데이터는 키나제 촉매 활성의 LRRK2 억제제가 타우의 과인산화를 특징으로 하는 타우병증 질환, 예컨대 은친화입자병, 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비 및, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17)의 치료에 유용할 수 있다는 것을 시사한다 (Goedert, M and Jakes, R (2005) *Biochemica et Biophysica Acta* 1739, 240-250 참조). 게다가, LRRK2 억제제는 약화된 도파민 레벨을 특징으로 하는 기타 질환, 예컨대 약물 중독과 관련된 금단 증상/재발의 치료에서의 유용성을 가질 수 있다 (Rothman et al., 2008, *Prog. Brain Res.* 172: 385 참조).

- [0011] 기타의 연구는 LRRK2의 G2019S 돌연변이 형태의 과발현이 트랜스제닉 마우스 모델에서의 뇌실밀 구역 (SVZ) 신경조상 세포 증식 및 이동에서 결함을 부여하며 (Winner et al., 2011 *Neurobiol. Dis.* 41: 706-716 참조), 신경돌기 길이 및 분지 세포 배양 모델을 감소시키는 (Dachsel et al., 2010 *Parkinsonism & Related Disorders* 16: 650-655 참조) 것으로 밝혀졌다. 게다가, SVZ 신경조상 세포 증식 및 이동을 촉진시키는 약물은 또한 뇌졸중의 설치류 모델에서 허혈 손상 후 신경계 결과를 향상시키는 것으로 보고되었다 (Zhang et al., 2010 *J. Neurosci. Res.* 88: 3275-3281 참조). 상기 발견은 LRRK2의 이상 활성을 억제하는 화합물이 신경세포 손상, 예컨대 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상, 척수 손상 후 CNS 기능의 복구를 자극하도록 설계된 치료를 위한 유용성을 가질 수 있다.
- [0012] LRRK2에서의 돌연변이는 또한 경도 인지 장애 (MCI)로부터 알츠하이머병으로의 전이와 임상적으로 관련되어 있는 것으로 확인되었다 (W02007149798 참조). 상기 데이터는 LRRK2 키나제 활성의 억제제가 치료 질환, 예컨대 알츠하이머병, 기타 치매 및 관련 신경변성 질병에 유용할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0013] 정상 LRRK2 단백질의 이상 조절은 또한 일부 질환 조직 및 질환의 모델에서 관찰된다. miR-205에 의한 LRRK2의 번역 제어의 정상 기전은 일부 산발성 PD 사례에서 교란되며, 여기서 PD 뇌 샘플에서의 miR-205 레벨에서의 유의적인 감소는 상기 샘플에서의 증가된 LRRK2 단백질 레벨과 일치한다 (Cho et al., (2013) *Hum. Mol. Gen.* 22: 608-620 참조). 그러므로, LRRK2 억제제는 증가된 레벨의 정상 LRRK2 단백질을 갖는 산발성 PD 환자의 치료에 사용될 수 있다.
- [0014] 마모셋에서의 파킨슨병의 실험 모델에서, LRRK2 mRNA의 증가는 L-도파 유발된 운동이상증의 레벨과 상관관계를 갖는 방식으로 관찰된다 (Hurley, M.J et al., 2007 *Eur. J. Neurosci.* 26: 171-177 참조). 이는 LRRK2 억제제가 상기 운동이상증의 향상에서의 유용성을 가질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0015] LRRK2 mRNA의 유의하게 증가된 레벨은 ALS 환자 근육 생검 샘플에서 보고되었다 (Shtilbans et al., 2011 *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 12: 250-256 참조). 증가된 레벨의 LRRK2 키나제 활성은 ALS의 특징적인 특징이 될 수 있다는 것을 시사한다. 그러므로, 이러한 관찰은 LRRK2 억제제가 ALS의 치료에 대한 유용성을 가질 수 있다는 것을 나타냈다.
- [0016] 또한, LRRK2 키나제 활성은 미세아교 전염증성 반응을 매개하는 역할을 할 수 있다는 것을 나타내는 증거가 존재한다 (Moehle et al., 2012, *J. Neuroscience* 32: 1602-1611 참조). 이러한 관찰은 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, HIV-유발된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상 및 척수 손상을 비롯한 다양한 신경변성 질환에 기여하는 이상 신경염증 기전의 치료를 위한 LRRK2 억제제의 가능한 유용성을 시사한다. 일부 증거는 또한 LRRK2가 시험관내 신경세포 선조 분화를 조절하는 역할을 한다는 것을 나타낸다 (Milosevic, J. et al., 2009 *Mol. Neurodegen.* 4: 25 참조). 상기 증거는 LRRK2의 억제제가 CNS 질병의 세포계 처리에서의 결과에 따른 치료적 적용을 위한 시험관내 신경세포 선조 세포의 생성에서의 유용성을 가질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0017] LRRK2 G2019S 돌연변이를 갖는 파킨슨병 환자는 신장암, 유방암, 폐암, 전립선암뿐 아니라, 급성 림프성 백혈병 (AML)을 비롯한 비-피부암의 증가된 빈도를 나타내는 것으로 보고되었다. LRRK2에서의 G2019S 돌연변이가 LRRK2 키나제 도메인의 촉매 활성을 증가시키는 것으로 나타난 증거가 존재하므로, LRRK2의 소분자 억제제는 암, 예를 들면 신장암, 유방암, 폐암, 전립선암 (예, 고형 종양) 및 혈액암의 치료에서의 유용성을 가질 수 있다 (AML; Saunders-Pullman et al., 2010, *Movement Disorders*, 25:2536-2541; Inzelberg et al., 2012 *Neurology* 78: 781-786 참조). LRRK2의 증폭 및 과발현은 또한 유두상 신장 및 갑상선 암종에서 LRRK2 및 MET 종양유전자 사이의 협동성이 종양 세포 성장 및 생존을 촉진시킬 수 있는 것으로 보고되었다 (Looyenga et al., 2011 *PNAS* 108: 1439-1444 참조).
- [0018] 일부 연구는 강직 척추염 (Danoy P, et al., 2010. *PLoS Genet.*; 6(12):e1001195 참조); 및 나병 감염 (Zhang FR, et al., 2009, *N Engl J Med.* 361:2609-18 참조)에 대한 감수성을 갖는 공통의 LRRK2 변형체의 유전적 관련성을 시사하였다. 상기 발견은 LRRK2의 억제제가 강직 척추염 및 나병 감염의 치료에서의 유용성을 가질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0019] 크론병에 대한 3종의 전 게놈 관련 스캔의 메타-분석은 LRRK2 유전자를 함유하는 유전자좌를 비롯한 질환과 관련된 다수의 유전자좌를 확인하였다 (Barrett et al., 2008, *Nature Genetics*, 40: 955-962 참조). 또한, LRRK2가 크론병 발병기전과 관련된 신호전달 경로에 수반될 수 있는 IFN- γ 표적 유전자라는 증거가 대두되었다 (Gardet et al., 2010, *J. Immunology*, 185: 5577-5585 참조). 상기 발견은 LRRK2의 억제제가 크론병의 치료

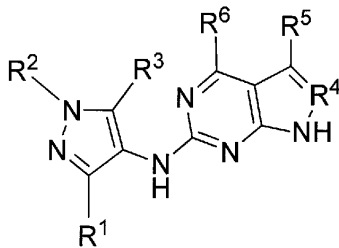
에서의 유용성을 가질 수 있다는 것을 시사한다.

[0020] IFN- γ 표적 유전자로서, LRRK2는 또한 면역계의 기타 질환, 예컨대 다발성 경화증 및 류마티스 관절염의 바탕을 이루는 T 세포 기전에서 역할을 할 수 있다. LRRK2 억제제의 추가의 잠재적 유용성은 B 림프구가 LRRK2 발현 세포의 주요 모집단을 구성한다는 보고된 발견으로부터 유래한다 (Maekawa et al., 2010, *BBRC* 392: 431-435 참조). 이는 B 세포 결핍이 질환, 예컨대 림프종, 백혈병, 다발성 경화증 (Ray et al., 2011 *J. Immunol.* 230: 109 참조), 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 자가면역 용혈 빈혈, 진성 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇄그렌 증후군, 데빅병 및 염증성 근육병에서 유효하거나 또는 유효할 수 있는 면역계의 질환의 치료에 LRRK2 억제제가 유용할 수 있다는 것을 시사한다 (Engel et al., 2011 *Pharmacol. Rev.* 63: 127-156; Homam et al., 2010 *J. Clin. Neuromuscular Disease* 12: 91-102 참조).

발명의 내용

[0021] 본 발명은 제1의 측면에서 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0022] <화학식 I>



[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] R^1 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] R^2 는 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

[0027] R^2 는 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서

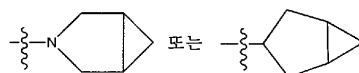
[0028] n은 0, 1 또는 2이고,

[0029] R_a 및 R_b 의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 메틸이고,

[0030] Y는

[0031] 1) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴;

[0032] 2) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는



[0033] 3) 1개의 OH 기로 임의로 치환된 이고;

[0034] R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R^4 는 CH 또는 N이고;

- [0036] R^5 는 H, CN 또는 메틸이고;
- [0037] R^6 은 C_{1-3} 알콕시 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0038] 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0039] 추가의 측면에서, 본 발명은 파킨슨병 또는 알츠하이머병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 본 발명의 상기 및 기타 측면은 본원에 제공된 설명 및 방법에 관하여 보다 구체적으로 기재될 것이다. 본 발명은 다양한 형태로 구체화될 수 있으며, 본원에 명시된 실시양태로 제한되는 것으로 간주하여서는 안 되는 것으로 이해하여야 한다. 그보다는, 이들 실시양태는 본 개시내용이 철저하며, 완전하며, 본 발명의 범주를 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 충분히 전달하도록 하기 위하여 제공된다.
- [0041] 본 발명의 기재에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명 및 첨부된 청구범위의 실시양태의 기재에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 다른 의미로 명백하게 나타내지 않는다면 복수 형태도 마찬가지로 포함시키고자 한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이, "및/또는"은 관련 나열된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합을 지칭하며, 이를 포괄한다. 추가로, 용어 "포함하다" 및/또는 "포함하는"은 본 명세서에서 사용시 명시된 특징, 정수, 단계, 작업, 엘리먼트 및/또는 성분의 존재를 명시하지만, 그의 하나 이상의 기타 특징, 정수, 단계, 작업, 엘리먼트, 성분 및/또는 군의 존재 또는 부가를 배제하지 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0042] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학, 생물학에서의 실험 절차는 관련 기술분야에서 널리 공지되며, 통상적으로 사용되는 것이다. 다른 의미로 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 용어에 대하여 복수의 정의가 존재하는 경우, 다른 의미로 명시하지 않는다면 본 부문에서의 것이 우선한다.
- [0043] 본원에서 지칭된 모든 특허, 특허 출원 및 공보는 그 전문이 참조로 포함된다. 용어에서 충돌이 존재하는 경우, 본 명세서가 우세하다.
- [0044] A. 정의
- [0045] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 탄화수소쇄를 지칭한다. 예를 들면 C_{1-3} 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. C_{1-5} 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 일부 실시양태에서, 분지형 알킬 기는 1, 2 또는 3개의 분지를 가질 수 있다. 예시의 알킬 기는 메틸, 메틸에틸, 에틸, 프로필 (n-프로필 및 이소프로필), 메틸프로필, 부틸 (n-부틸, 이소부틸 및 t-부틸), 펜틸 (n-펜틸, 이소펜틸 및 네오펜틸) 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이, "알콕시"는 기 $-O$ -알킬을 지칭한다. 예를 들면 C_{1-5} 알콕실 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 함유한다. C_{1-3} 알콕실 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 예시의 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡실 및 펜톡실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0047] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알킬"은 고리에서의 구성 원자로서 3 내지 10개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 예를 들면 C_{3-6} 시클로알킬은 고리에서의 구성 원자로서 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들면 C_{4-6} 시클로알킬은 고리에서의 구성 원자로서 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0048] 본원에서 사용된 바와 같이, "거울상이성질체 과량의" 또는 "ee"는 %로서 나타내어 하나의 거울상이성질체가 다른 것에 비하여 과량인 것이다. 그 결과, 거울상이성질체 둘다는 라세미 혼합물 중에서 동량으로 존재하므로, 거울상이성질체 과량은 0 (ee=0%)이 된다. 그러나, 생성물의 95%를 구성하도록 하나의 거울상이성질체가 농축

된 경우, 거울상이성질체 과량은 90%가 된다 (농축된 거울상이성질체의 양 95%에서 다른 거울상이성질체의 양 5%를 뺀).

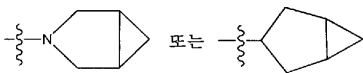
[0049] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로젠"은 불소 (F), 염소 (Cl), 브로민 (Br) 또는 아이오딘 (I)을 포함한다. "할로"는 할로젠 라디칼: 플루오로 (-F), 클로로 (-Cl), 브로모 (-Br) 또는 요오도 (-I)를 지칭한다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 탄소 원자에 결합된 수소 원자를 대체하여 알킬 기의 임의의 또는 모든 탄소 원자에서 치환된 F, Cl, Br 및 I로부터 선택된 할로젠 원자 1개 이상을 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예를 들면 C₁₋₃할로알킬은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₃알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, "할로알킬"은 F 및 Cl로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 예시의 할로알킬 기는 클로로메틸, 브로모에틸, 트리플루오로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로메틸 및 디플루오로에틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 본원에서 사용된 바와 같이, "4 내지 6-원 헤테로시클릴"은 포화이며, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 6-원 모노헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 4 내지 6-원 헤테로시클릴의 예는 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐, 모르폴리닐 및 아제티디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이, 기에 관한 언급에서 "치환된"은 기에서 구성 원자 (예, 탄소 원자)에 결합된 하나 이상의 수소 원자가 정의된 치환기의 기로부터 선택된 치환기로 대체된다는 것을 나타낸다. 용어 "치환된"은 상기 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자에 따르며, 치환이 안정한 화합물 (즉, 변환, 예컨대 재배열, 고리화 또는 제거를 자발적으로 겪지 않으며, 반응 혼합물로부터 단리를 건디기에 충분히 강한 것)을 초래하는 내포된 조항을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 기가 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있는 것으로 명시될 경우, 기 내에서의 하나 이상의 (적절한 경우) 구성 원자는 치환될 수 있다. 게다가, 기에서의 단일 구성 원자는, 치환이 원자의 허용된 원자에 따른다면 1개 초과와 치환기로 치환될 수 있다. 예시의 치환기는 알킬, 알콕실, 할로, 할로알킬, OH, CN, 모르폴리닐 및 옥세타닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적절한 치환기는 각각의 치환된 또는 임의로 치환된 기에 대하여 본원에서 정의된다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같이, "임의로 치환된"은 기, 예컨대 알킬, 헤테로시클릴 시클로알킬,



이 비치환될 수 있거나 또는 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "질환"은 기능의 수행을 차단 또는 방해하거나 및/또는 병을 앓고 있는 인간 또는 인간과 접촉하는 인간에게 증상, 예컨대 불편함, 기능장애, 고통 또는 심지어 사망을 야기하는, 신체 또는 일부 기관의 상태에서의 임의의 변경을 지칭한다. 질환은 또한 디스템퍼(distemper), 병약(ailing), 불쾌(ailment), 병(malady), 장애, 아픔(sickness), 질병(illness), 호소증상(complain), 상호소인(interdisposition) 및/또는 질병상태(affectation)를 들 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 질환에 관하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환 또는 질환의 생물학적 징후 중 하나 이상을 향상시키고, (2) (a) 질환을 초래하거나 또는 그의 원인이 되는 생물학적 캐스케이드에서의 하나 이상의 포인트 또는 (b) 질환의 생물학적 징후 중 하나 이상을 간섭하고, (3) 질환과 관련된 증상 또는 효과 중 하나 이상을 완화시키고, (4) 질환 또는 질환의 생물학적 징후 중 하나 이상의 진행을 서행화시키고 및/또는 (5) 질환 또는 질환의 생물학적 징후의 경증도의 가능성을 약화시키는 것을 의미한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 질환의 생물학적 징후의 개시의 가능성을 약화시키거나 또는 그의 개시를 지연시키는 약물의 예방적 투여를 의미한다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체"는 포유동물 대상체 (예, 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 원숭이 등) 및, 남성 및 여성 대상체 모두를 포함하며, 신생아, 유아, 청소년, 사춘기, 성인 및 노인 대상체를 포함하며, 추가로 백인, 흑인, 아시아인, 아메리카 인디언 및 히스패닉을 포함한 (이에 제한되지는 않음) 다양한 인종 및 민족을 포함한 인간 대상체를 의미한다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 염(들)"은 대상 화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 최소의 원치않는 독성학적 효과를 나타내는 염(들)을 지칭한다. 상기 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및

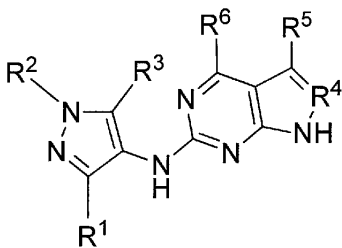
정제 중에 계내에서 또는, 정제된 화합물을 그의 유리 산 또는 유리 염기 형태로 적절한 염기 또는 산과 각각 별도로 반응시켜 생성될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물 또는 기타 제약상 활성제에 관한 "치료적 유효량"은 환자의 질환을 치료 또는 예방하기에는 충분하지만, 건전한 의학적 판단내에서 (타당한 유익/유해 비율에서) 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은 화합물의 양을 의미한다. 화합물의 치료적 유효량은 선택된 특정한 화합물 (예를 들면 화합물의 효능, 효과 및 반감기를 고려함); 선택된 투여 경로; 치료되는 질환; 치료되는 질환의 경중도; 치료되는 환자의 연령, 크기, 체중 및 신체 질환; 치료되는 환자의 의학적 이력; 치료 기간; 동시 요법의 성질; 원하는 치료적 효과; 및 유사 요인에 따라 변경될 것이지만, 그럼에도 불구하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하여 통상적으로 결정될 수 있다.

[0060] B. 화합물

[0061] 본 발명은 제1의 측면에서 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0062] <화학식 I>



[0063]

[0064] 상기 식에서,

[0065] R^1 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] R^2 는 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

[0067] R^2 는 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서

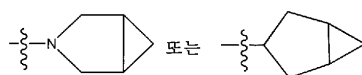
[0068] n은 0, 1 또는 2이고,

[0069] R_a 및 R_b 의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 메틸이고,

[0070] Y는

[0071] 1) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴;

[0072] 2) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는



[0073] 3) 1개의 OH 기로 임의로 치환된 이고;

[0074] R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

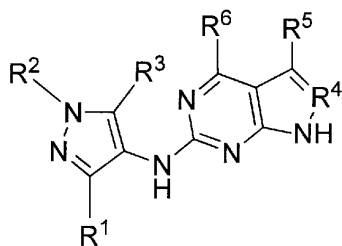
[0075] R^4 는 CH 또는 N이고;

[0076] R^5 는 H, CN 또는 메틸이고;

[0077] R^6 은 C_{1-3} 알콕시 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:

[0079] <화학식 I>



[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] R^1 은 H, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0083] R^2 는 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

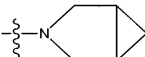

[0084] R^2 는 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서

[0085] n은 0, 1 또는 2이고,

[0086] Y는

[0087] 1) C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개 (또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴,

[0088] 2) C_{1-3} 알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개 (또는 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는

[0089] 3) 1개의 OH 기로 임의로 치환된  또는  이고;

[0090] R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

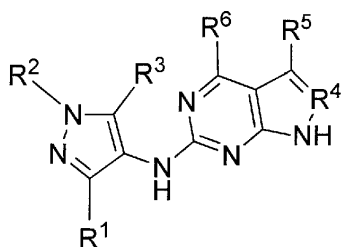
[0091] R^4 는 CH 또는 N이고;

[0092] R^5 는 H, CN 또는 메틸이고;

[0093] R^6 은 C_{1-3} 알콕실 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0094] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

[0095] <화학식 I>



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] R^1 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0099] R^2 은 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

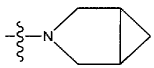
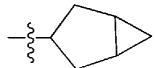
[0100] R^2 은 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서

[0101] n은 0, 1 또는 2이고,

[0102] R_a 및 R_b 의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 메틸이고,

[0103] Y는

[0104] 1) C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 또는

[0105] 2) 1개의 OH 기로 임의로 치환된  또는  이고;

[0106] R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0107] R^4 은 CH 또는 N이고;

[0108] R^5 은 H, CN 또는 메틸이고;

[0109] R^6 은 C_{1-3} 알콕시 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0110] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0111] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H, 메틸 또는 Cl인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0112] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0113] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상

기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

- [0115] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 OH, 메톡실, Cl, F 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0116] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 OH, 메톡실, Cl, F 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0117] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서 Y는 C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0118] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y가 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0119] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y가 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0120] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이고, n은 0, 1 또는 2이며, Y는 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0121] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이고, n은 0, 1 또는 2이며, Y가 아제티디닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0122] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n은 0이며, Y는 테트라히드로-2H-피라닐, 피페리디닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0123] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이고, n은 0 또는 2이며, Y는 아제티딘-1-일, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0124] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트

라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C₁₋₃알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0125] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C₁₋₃알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0126] 한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0 또는 2이며, Y는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라히드로-2H-피란-4-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 메틸, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0127] 한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0이며, Y는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라히드로-2H-피란-4-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 메틸, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y는 C₁₋₃알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₆시클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0, 1 또는 2이며, Y는 C₁₋₃알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₃₋₆시클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0 또는 2이며, Y는 C₁₋₃알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 C₄₋₆시클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0131] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0 또는 2이며, Y는 C₁₋₃알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C₄₋₆시클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0132] 한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0이며, Y는 시클로부타닐, 시클로펜타닐 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 시클로부타닐, 시클로펜타닐 또는 시클로헥실은 메틸 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

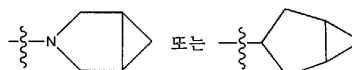
[0133] 한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0이며, Y는 시클로부타닐, 시클로펜타닐 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 시클로부타닐, 시클로펜타닐 또는 시클로헥실은 메틸 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0134] 한 실시양태에서, 본 발명은 R²가 -(CH₂)_n-Y이며, n은 0이며, Y는 시클로부타닐, 시클로펜타닐 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 시클로부타닐, 시클로펜타닐 또는 시클로헥실은 OH의 1개의 치환기로 임

의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0135] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이고, n 은 0이며, Y 는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0136] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0이며, Y 는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.



[0137] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 1개의 OH 기로 임의로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0139] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 H, 메틸, 시클로프로필 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0140] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 메틸, 시클로프로필 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0141] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 Cl 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0142] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0143] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 CH인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0144] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 N인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 가 H 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0146] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 가 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0147] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 C_{1-3} 알콕시인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 에톡시 또는 $-O-CH_2-$ 시클로프로필인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제

약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0149] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 에톡시인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0150] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0151] R^1 이 H, 메틸 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0152] R^2 는 OH, C_{1-3} 알콕실, 할로 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

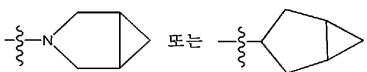
[0153] R^2 는 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서

[0154] n 은 0 또는 2이며,

[0155] Y 는

[0156] (1) 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되며,

[0157] (2) C_{1-3} 알킬, 할로 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬 또는

[0158] (3) 1개의 OH 기로 임의로 치환된 이며;

[0159] R^3 이 H, Cl, C_{1-3} 알킬 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0160] R^4 가 CH이며;

[0161] R^5 가 H 또는 메틸이며;

[0162] R^6 은 에톡시인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0163] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0164] R^1 은 H이며;

[0165] R^2 는 OH, 메톡시, Cl, F 및 CN으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬이거나 또는

[0166] R^2 는 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서

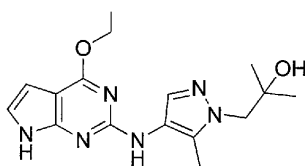
[0167] n 은 0 또는 2이며,

[0168] Y 는

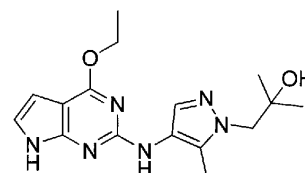
[0169] (1) 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라히드로-2H-피란-4-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴 (여기서 헤테로시클릴은 메틸, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환됨) 또는

[0170] (2) 시클로부타닐, 시클로펜타닐 및 시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택된 C_{4-6} 시클로알킬 (여기서 시클로알킬은 OH의 1개의 치환기로 임의로 치환됨)이며;

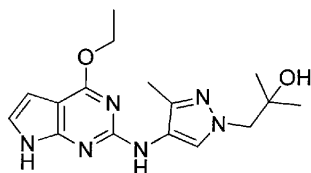
- [0171] R^3 이 메틸이며;
- [0172] R^4 가 CH이며;
- [0173] R^5 가 H이며;
- [0174] R^6 은 에톡시인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0175] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0176] R^1 은 H이며,
- [0177] R^2 는 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서 n은 0이며, Y는 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일 및 모르폴린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 메틸, OH, 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0178] R^3 이 할로이며,
- [0179] R^4 가 CH이며,
- [0180] R^5 가 H이며,
- [0181] R^6 은 C_{1-3} 알콕실인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0182] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H이며, R^3 이 C_{1-3} 알킬이며, R^4 가 CH이며, R^5 가 H인 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0183] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1 내지 80 중 임의의 하나의 화합물, 그의 유리 염기 형태, 유리 산 형태 또는 염 (예, 제약상 허용되는 염)이다.
- [0184] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 81 내지 151 중 임의의 하나의 화합물, 그의 유리 염기 형태, 유리 산 형태 또는 염 (예, 제약상 허용되는 염)이다.
- [0185] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 실시예 1 내지 151 중 임의의 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



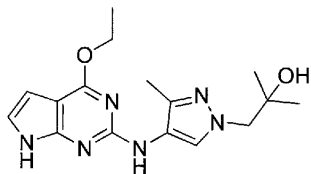
- [0186] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



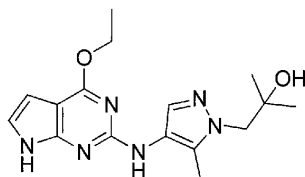
- [0187] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 이다.



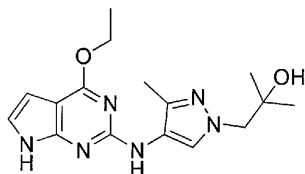
[0188] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0189] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 이다.



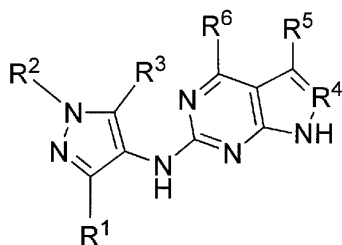
[0190] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염 및



또는 그의 제약상 허용되는 염의 혼합물이다.

[0191] 한 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물은

[0192] <화학식 I>



[0193]

[0194] R^1 이 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0195] R^2 는 $-(CR_aR_b)_n-Y$ 이며, 여기서 n은 0, 1 또는 2이며, R_a 및 R_b 의 각각의 경우는 독립적으로 H 또는 메틸이며, Y는 C_{1-3} 알킬, 할로, OH, 옥세타닐, C_{1-3} 할로알킬 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며;

[0196] R^3 은 H, C_{1-3} 알콕실, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0197] R^4 는 CH 또는 N이며;

[0198] R^5 는 H, CN 또는 메틸이며;

[0199] R^6 은 C_{1-3} 알콕시 및 $-O-CH_2-C_{3-6}$ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 IA의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

- [0200] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H, 메틸 또는 Cl인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0201] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 H인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0202] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0, 1 또는 2이며, Y 는 아제티디닐, 테트라히드로-2H-피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 옥세타닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0203] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0이며, Y 는 테트라히드로-2H-피라닐, 피페리디닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0204] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0 또는 2이며, Y 는 아제티딘-1-일, 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0205] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0이며, Y 는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 옥세탄-3-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 C_{1-3} 알킬, 할로, OH 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0206] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, n 은 0이며, Y 는 테트라히드로-2H-피란-4-일, 테트라히드로-2H-피란-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2-일 및 모르폴린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0207] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 C_{1-3} 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0208] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 메틸 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0209] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 메틸인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0210] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^4 가 CH인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.
- [0211] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 가 H 또는 메틸인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0212] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^5 가 H인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 C_{1-3} 알콕시인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0214] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^6 이 에톡시인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

[0215] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0216] R^1 은 H이고,

[0217] R^2 는 $-(CH_2)_n-Y$ 이며, 여기서 n 은 0이며, Y 는 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일 및 모르폴린-2-일로 이루어진 군으로부터 선택된 4 내지 6-원 헤테로시클릴이며, 여기서 헤테로시클릴은 메틸, OH, 할로 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되며,

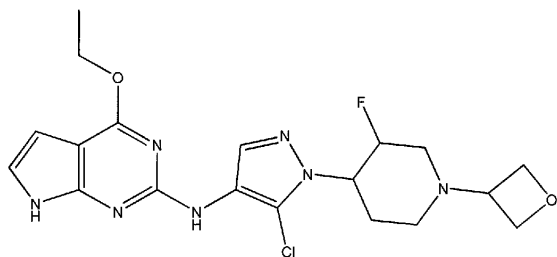
[0218] R^3 이 할로이며,

[0219] R^4 가 CH이며,

[0220] R^5 가 H이며,

[0221] R^6 은 C_{1-3} 알콕실인 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의의 상기 적용 가능한 실시양태에 관한 것이다.

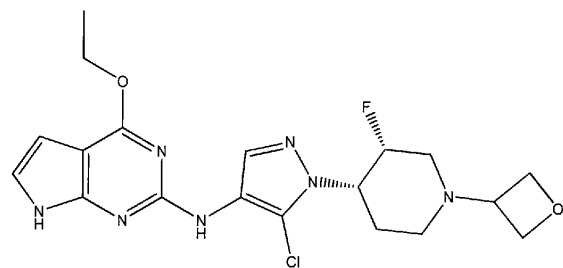
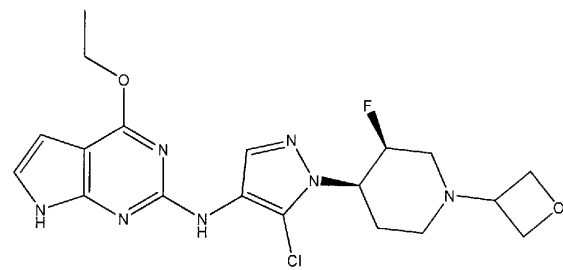
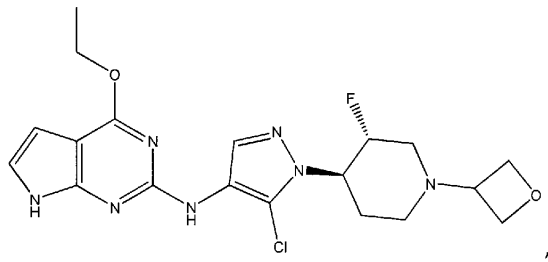
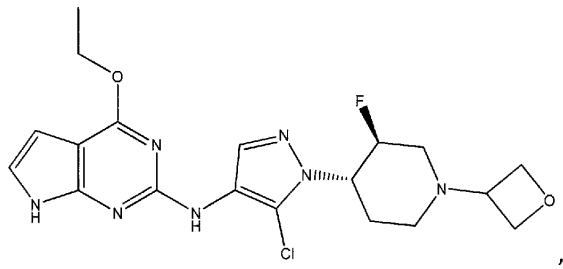
[0222] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0223]

[0224] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

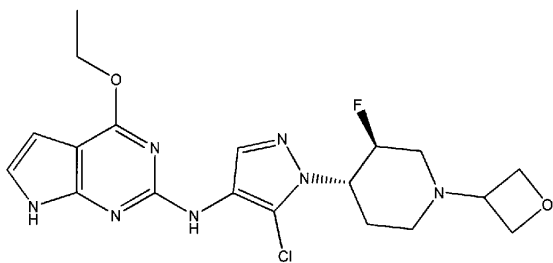
[0225] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0226]

[0227] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

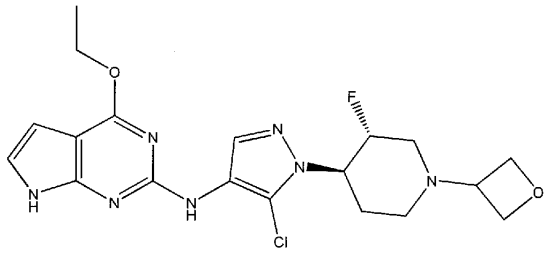
[0228] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0229]

[0230] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

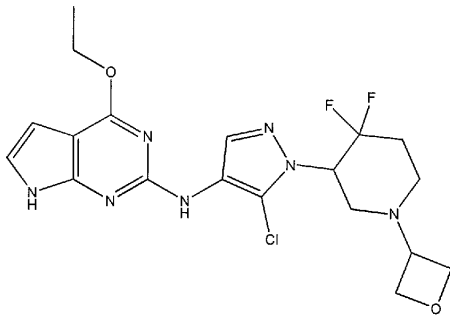
[0231] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0232]

[0233] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

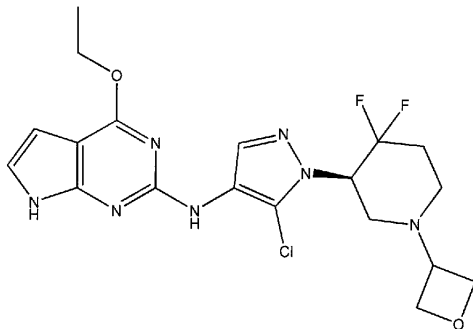
[0234] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0235]

[0236] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

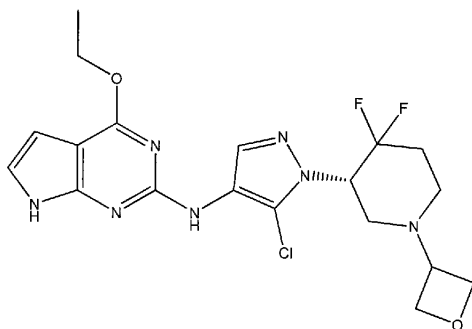
[0237] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0238]

[0239] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

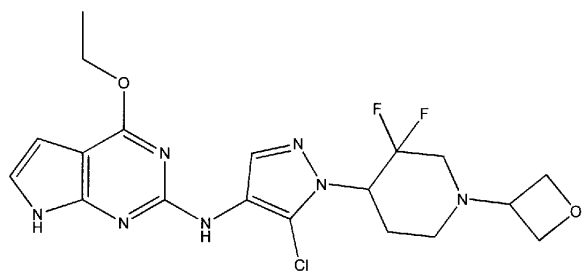
[0240] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0241]

[0242] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

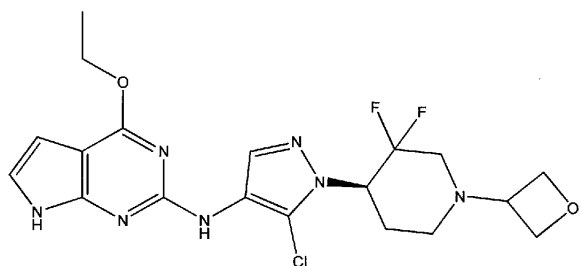
[0243] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0244]

[0245] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

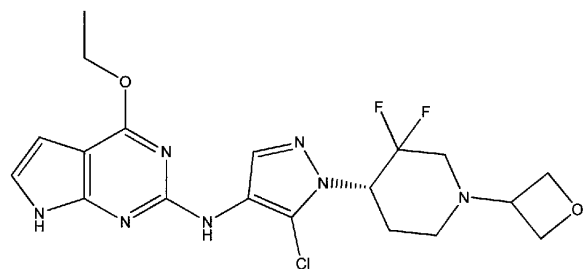
[0246] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0247]

[0248] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

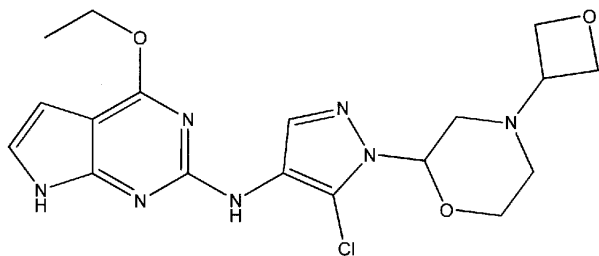
[0249] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0250]

[0251] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

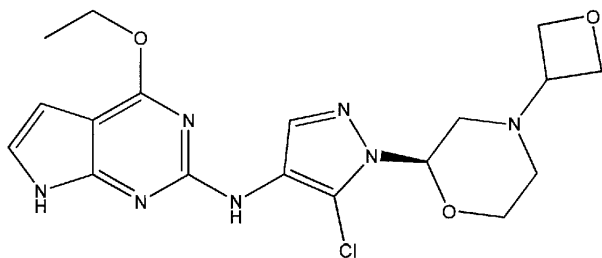
[0252] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0253]

[0254] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

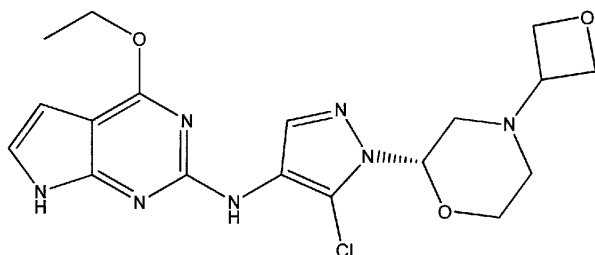
[0255] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0256]

[0257] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0258] 한 실시양태에서, 화학식 I 또는 화학식 IA의 화합물은



[0259]

[0260] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0261] 본원에 기재된 화합물의 유리 염기 형태 또는 유리 산 형태 이외에, 화합물의 염 형태도 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 본원에 기재된 화합물의 염 또는 제약상 허용되는 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 계내에서 또는, 정제된 화합물을 그의 유리 산 또는 유리 염기 형태로 적절한 염기 또는 산과 각각 별도로 반응시켜 생성될 수 있다. 적절한 제약 염에 관한 보고의 경우, (Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977; P L Gould, *International Journal of Pharmaceutics*, 33 (1986), 201-217; and Bighley et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497)을 참조한다.

[0262] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염을 형성하기에 충분히 산성인 산성 작용기를 함유할 수 있다. 대표적인 염은 제약상 허용되는 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연 염; 제약상 허용되는 금속 양이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 아연의 탄산염 및 중탄산염; 지방족 아민, 방향족 아민, 지방족 디아민 및 히드록시 알킬아민을 비롯한 제약상 허용되는 유기 1급, 2급 및 3급 아민, 예컨대 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 시클로헥실아민을 포함한다.

[0263] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 염기성 기를 함유할 수 있으므로, 적절한 산으로 처리하여 제약상 허용되는 산 부가 염을 형성할 수 있다. 적절한 산은 제약상 허용되는 무기 산 및 제약상 허용되는 유기 산을 포함한다. 상기 염은 결정질 또는 무정형일 수 있다. 예시의 제약상 허용되는 산 부가 염은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 메틸니트레이트, 술페이트, 바이술페이트, 술포메이트, 포스페이트, 아세테이트, 히드록시아세테이트, 페닐아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 발레레이트, 말레에이트, 히드록시말레에이트, 아크릴레이트, 푸마레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 살리실레이트, p-아미노살리실레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 헵타노에이트, 프탈레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 만델레이트, 탄네이트, 포르메이트, 스테아레이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 올레에이트, 피루베이트, 파모에이트, 말로네이트, 라우레이트, 글루타레이트, 글루타메이트, 에스톨레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 에탄술포네이트 (에실레이트), 2-히드록시에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), p-아미노벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트) 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 L-타르트레이트, 에탄디술포네이트 (에디실레이트), 술페이트, 포스페이트, p-톨루엔술포네이트 (토실레이트), 히드로클로라이드 염, 메탄술포네이트, 시트레이트, 푸마레이트, 벤젠술포네이트, 말레에이트, 히드로브로메이트, L-락테이트, 말로네이트 및 S-캄포르-10-술포네이트를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 상기 염의 일부는 용매화물을 형성한다. 특정한 실시양태에서, 상기 염의 일부는 결정질

이다.

[0264] 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유한다). 개개의 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 상기의 혼합물도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 발명은 하나 이상의 키랄 중심이 역전된 그의 이성질체와의 혼합물로서 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)의 개개의 이성질체를 포괄한다. 마찬가지로, 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)은 화학식으로 제시된 것을 제외한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들도 또한 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 이해한다. 본 발명은 상기 정의된 특정 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해한다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물뿐 아니라, 정제된 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체/부분입체이성질체 풍부한 혼합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)의 개개의 이성질체뿐 아니라, 그의 임의의 전체 또는 부분 평형화된 혼합물도 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)의 개개의 이성질체뿐 아니라, 하나 이상의 키랄 중심이 역전된 그의 이성질체의 혼합물도 포함한다. 본 발명은 상기 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해한다. 상이한 이성질체 형태는 통상의 방법에 의하여 서로 분리 또는 분해될 수 있거나 또는 임의의 제시된 이성질체는 통상의 합성 방법에 의하여 또는 입체특이성 또는 비대칭 합성에 의하여 얻을 수 있다.

[0265] 또한, 본 발명은, 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 흔하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의하여 대체된다는 사실을 제외하고, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염과 동일한 동위원소-표지된 화합물 및 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 불소의 동위원소, 예컨대 ^3H , ^{11}C , ^{14}C 및 ^{18}F 를 포함한다. 화학식 I의 상기 동위원소-표지된 화합물 또는 그의 염은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 예를 들면 ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET (양전자 방사 단층 촬영)에서 유용하다. PET는 뇌 영상화에 유용하다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물 및 그의 염은 일반적으로 하기 개시된 절차의 실시에 의하여, 비-동위원소 표지된 시약 대신에 입수가 용이한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 생성될 수 있다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 동위원소 표지되지 않는다.

[0266] 화학식 I의 특정한 화합물 또는 그의 염은 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다. 고체 상태에서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 결정질 또는 비결정질 형태로 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 결정질 형태로 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 염의 경우, 통상의 기술자는 용매 분자가 결정화 중에 결정질 격자로 혼입되는 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있다는 것을 숙지할 것이다. 용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 및 에틸 아세테이트를 포함할 수 있거나 또는 이들은 결정질 격자에 혼입되는 용매로서 물을 포함할 수 있다. 결정질 격자에 혼입되는 용매가 물인 용매화물을 통상적으로 "수화물"로 지칭한다. 수화물은 화학량론적 수화물뿐 아니라, 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명은 모든 상기 용매화물을 포함한다.

[0267] 통상의 기술자는 추가로 각종 용매화물을 비롯한 결정질 형태로 존재하는 화학식 I의 특정한 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 다형체 (즉, 상이한 결정 구조로 존재하는 능력)를 나타낼 수 있다는 것을 인지할 것이다. 상기 상이한 결정질 형태는 통상적으로 "다형체"로 공지되어 있다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 결정질 고체 상태의 패킹, 기하 배열 및 기타 기술적 성질이 상이하다. 그러므로, 다형체는 상이한 물리적 성질, 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형가능성, 안정성 및 용해 성질을 가질 수 있다. 다형체는 통상적으로 확인을 위하여 사용될 수 있는 상이한 융점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 통상의 기술자는 예를 들면 화합물을 생성하는데 사용된 반응 조건 또는 시약을 변경 또는 조절하여 상이한 다형체를 생성할 수 있다는 것을 숙지할 것이다. 예를 들면, 온도, 압력 또는 용매에서의 변경은 다형체를 생성할 수 있다. 게다가, 하나의 다형체는 특정한 조건 하에서 또 다른 다형체로 자발적으로 전환될 수 있다. 본 발명은 모든 상기 다형체를 포함한다.

[0268] 통상의 기술자는 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 다양한 중수소화 형태를 함유할 수 있다는 것을 숙지할 것이다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용 가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 중수소화 형태의 합성 방법을 알고 있다. 시판 중인 중수소화 출발 물질은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 중수소화 형태의 제조에 사용될 수 있거나 또는 중수소화 시약 (예, 중수소화알루미늄리튬)을 사용하는 통상의 기법을 사용하여 합성될 수 있다.

- [0269] 본원에 기재된 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염), 그의 중수소화 형태, 용매화물 또는 수화물은 하나 이상의 다형체 형태로 존재할 수 있다. 그러므로, 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)의 다형체 또는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염)의 용매화물 또는 수화물의 다형체를 제공한다.
- [0270] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "발명의 화합물(들)" 또는 "본 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 임의의 염 또는 비-염 형태 (예, 유리 산 또는 염기 형태로서 또는 염, 예를 들면 그의 제약상 허용되는 염으로서), 그의 중수소화된 형태 및 임의의 물리적 형태 (예, 비-고체 형태 (예, 액체 또는 반 고체 형태 포함) 및 고체 형태 (예, 무정형 또는 결정질 형태, 특정한 다형체 형태, 수화물 형태 (예, 일-, 이- 및 헤미-수화물)을 비롯한 용매화물 형태 및 다양한 형태의 혼합물의 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 의미한다.
- [0271] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 예를 들면 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 기재된 특정한 화합물을 포함한다.
- [0272] C. 사용 방법
- [0273] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 LRRK2 키나제 활성의 억제제이어서 신경계 질환의 치료 또는 예방에서의 잠재적 용도를 갖는 것으로 여겨진다. 예시의 신경계 질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 치매 (레비 소체 치매 및 혈관 치매, HIV-유발된 치매 포함), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 연령 관련 기억 장애, 경도 인지 장애, 은진화입자병, 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17), 약물 중독과 관련된 금단 증상/재발, L-도파 유발된 운동이상증, 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상 및 척수 손상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 기타 질환은 리소좀병 (예를 들면 니만-피크 C형 질환, 고셔병), 크론병, 갑상선, 신장 (유두상 신장 포함), 유방, 폐 및 전립선 암, 백혈병 (급성 림프성 백혈병 (AML) 포함), 림프종, 백혈병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 자가면역 용혈 빈혈, 진성 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇠그렌 증후군, 테빅병 및 염증성 근육병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0274] 본 발명의 한 측면은 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0275] 본 발명의 추가의 측면은 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명의 추가의 측면은 파킨슨병의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0276] 본 발명의 한 실시양태는 파킨슨병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 파킨슨병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0277] 본 발명의 문맥에서, 파킨슨병의 치료는 산발성 파킨슨병 및/또는 가족성 파킨슨병의 치료를 지칭한다. 한 실시양태에서, 가족성 파킨슨병은 G2019S 돌연변이 또는 R1441G 돌연변이를 지니는 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 가족성 파킨슨병은 파킨슨병에 대한 G2019S 돌연변이, N1437H 돌연변이, R1441G 돌연변이, R1441C 돌연변이, R1441H 돌연변이, Y1699C 돌연변이, S1761R 돌연변이 또는 I2020T 돌연변이를 지니는 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 산발성 파킨슨병은 파킨슨병에 대한 G2019S 돌연변이, N1437H 돌연변이, R1441G 돌연변이, R1441C 돌연변이, R1441H 돌연변이, Y1699C 돌연변이, S1761R 돌연변이 또는 I2020T 돌연변이를 지니는 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 파킨슨병은 파킨슨병과 연관되어 있는 LRRK2 유전자좌에서 기타 코딩 돌연변이, 예컨대 G2385R 또는 비-코딩 단일 뉴클레오타이드 다형체를 지니는 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한다. 한 실시양태에서, 파킨슨병의 치료는 G2019S 돌연변이를 지니는 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한 가족성 파킨슨병의 치료를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 파킨슨병은 이상 고 레벨의 정상 LRRK2 키나제를 발현시키는 환자를 포함한다. 파킨슨병의 치료는 대중적일 수 있거나 또는 질환 조절일 수 있다. 한 실시양태에서, 파킨슨병의 치료는 대중 치료를 지칭한다. 한 실시양태에서, 파킨슨병의 치료는 질환 조절을 지칭한다.
- [0278] 본 발명의 화합물은 또한 질환의 진행과 관련된 하나 이상의 민감한 특징, 예컨대 가족력, 후각 결핍, 변비, 인지 결함, 보행, 또는 분자, 생화학적, 면역학적 또는 영상화 기법으로부터 얻어진 질환 진행에 대한 생물학적

지표에 의해 중증 파킨슨증으로 진행할 수 있다고 확인된 환자의 치료에서 유용할 수 있다. 본 문맥에서, 치료는 대중적이거나 또는 질환 조절일 수 있다.

[0279] 본 발명의 문맥에서, 알츠하이머병의 치료는 산발성 알츠하이머병 및/또는 가족성 알츠하이머병의 치료를 지칭한다. 알츠하이머병의 치료는 대중적일 수 있거나 또는 질환 조절일 수 있다. 한 실시양태에서, 알츠하이머병의 치료는 대중 치료를 지칭한다. 유사하게, 치매 (레비 소체 치매 혈관 치매 및 HIV-유발된 치매 포함), 연령 관련 기억 장애, 경도 인지 장애, 은친화입자병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17), 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상, 척수 손상, 리소좀병 (예를 들면 니만-피크 C형 질환, 고셔병), 크론병, 갑상선, 신장 (유두상 신장 포함), 유방, 폐 및 전립선 암, 백혈병 (급성 림프성 백혈병 (AML) 포함), 림프종, 백혈병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 자가면역 용혈 빈혈, 진성 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇠그렌 증후군, 데빅병 및 염증성 근육병의 치료는 대중적이거나 또는 질환 조절일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치매 (레비 소체 치매, 혈관 치매 및 HIV-유발된 치매 포함), 연령 관련 기억 장애, 경도 인지 장애, 은친화입자병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17), 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상, 척수 손상, 리소좀병 (예를 들면 니만-피크 C형 질환, 고셔병), 크론병, 갑상선, 신장 (유두상 신장 포함), 유방, 폐 및 전립선 암, 백혈병 (급성 림프성 백혈병 (AML) 포함), 림프종, 백혈병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 자가면역 용혈 빈혈, 진성 적혈구 무형성증, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 에반스 증후군, 혈관염, 수포성 피부 장애, 제1형 당뇨병, 쇠그렌 증후군, 데빅병 및 염증성 근육병의 치료는 대중 치료를 지칭한다.

[0280] 한 실시양태에서, 본 발명은 또한 강직 척추염 및/또는 나병 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 강직 척추염 및/또는 나병 감염의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0281] 본 발명의 문맥에서, 약물 중독과 관련된 금단 증상/재발 및 L-도파 유발된 운동이상증의 치료는 대중 치료를 지칭한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 질병, 예를 들면 파킨슨병의 치료에 사용하기 위하여 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨병, 알츠하이머병, 치매 (레비 소체 치매 혈관 치매 및 HIV-유발된 치매 포함), 연령 관련 기억 장애, 경도 인지 장애, 은친화입자병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17), 리소좀병 (예, 니만-피크 C형 질환, 고셔병) 또는 신장, 유방, 폐, 전립선암뿐 아니라, 급성 림프성 백혈병 (AML)의 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨병의 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0282] 본 발명은 추가로 상기 질환, 예를 들면 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서의 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0283] 본 발명은 또한 상기 질병, 예를 들면 파킨슨병의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 파킨슨병, 알츠하이머병, 치매 (레비 소체 치매 및 혈관 치매 포함), 연령 관련 기억 장애, 경도 인지 장애, 은친화입자병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 픽병, 피질기저핵 변성, 진행 핵상 마비, 염색체 17과 연관된 유전성 전측두엽 치매 및 파킨슨증 (FTDP-17) 또는 신장, 유방, 폐, 전립선암뿐 아니라, 급성 림프성 백혈병 (AML), 리소좀병 (예를 들면 니만-피크 C형 질환, 고셔병)의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 파킨슨병의 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0284] 또한, 본 발명은 CNS 질병의 세포계 치료에서 그에 따른 치료적 적용예를 위한 시험관내 신경세포 선조 세포의 생성에서 LRRK2의 억제제의 용도를 제공한다.

[0285] 본 발명은 추가로 허혈 뇌졸중, 외상 뇌 손상 및/또는 척수 손상을 포함한 (이에 제한되지는 않음) 신경세포 손상 후 CNS 기능의 복구를 자극하기 위한 LRRK2의 억제제의 용도를 제공한다.

[0286] 본 발명은 또한 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, HIV-유발된 치매, 근위축성 측삭 경화증, 허혈

뇌졸중, 외상 뇌 손상 및 척수 손상을 비롯한 다양한 신경변성 질환에 기여하는 이상 신경염증 기전을 치료하기 위한 LRRK2의 억제제의 용도를 제공한다.

- [0287] 요법에 사용시, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 일반적으로 표준 제약 조성물로 제제화된다. 상기 조성물은 표준 절차를 사용하여 생성될 수 있다.
- [0288] 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0289] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 파킨슨병의 치료에 사용하고자 할 경우, 파킨슨병의 대증 치료로서 유용한 것으로 청구된 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 기타 치료제의 적절한 예는 L-도파 및 도파민 효능제 (예, 프라미펙솔, 로피니롤)를 포함한다.
- [0290] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 알츠하이머병의 치료에 사용하고자 할 경우, 알츠하이머병의 질환 조절 또는 대증 치료로서 유용한 것으로 청구된 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 기타 치료제의 적절한 예는 대증적 작용제, 예를 들면 콜린성 전달을 변경시키는 것으로 공지된 것, 예컨대 M1 무스카린 수용체 효능제 또는 알로스테리 조정제, M2 무스카린 길항제, 아세틸콜린에스테라제 억제제 (예컨대 테트라히드로아미노아크리딘, 도네페질 염산염 및 리바스티그민), 니코틴 수용체 효능제 또는 알로스테리 조정제 (예컨대 $\alpha 7$ 효능제 또는 알로스테리 조정제 또는 $\alpha 4\beta 2$ 효능제 또는 알로스테리 조정제), PPAR 효능제 (예컨대 PPAR γ 효능제), 5-HT₄ 수용체 부분 효능제, 5-HT₆ 수용체 길항제 또는 5HT1A 수용체 길항제 및 NMDA 수용체 길항제 또는 조정제 또는 질환 조절제, 예컨대 β 또는 γ -세크레타제 억제제, 미토콘드리아 안정화제, 미세관 안정화제 또는 타우 병리학의 조정제, 예컨대 타우 응집 억제제 (예, 메틸렌 블루 및 램버(REMBER)TM)일 수 있다.
- [0291] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 기타 치료제와 조합하여 사용될 경우, 화합물은 임의의 편리한 경로에 의하여 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0292] 또한, 본 발명은 추가의 측면에서 추가의 치료제 또는 치료제들과 함께 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합을 제공한다.
- [0293] 상기에서 지칭된 조합은 제약 제제의 형태로 사용하기 위하여 간편하게 제시될 수 있으며, 그리하여 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 상기 정의된 바와 같은 조합을 포함하는 제약 제제는 본 발명의 추가의 측면을 포함한다. 상기 조합의 개개의 성분은 별도의 또는 조합된 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0294] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 동일한 질환 상태에 대하여 활성인 제2의 치료제와 조합하여 사용될 경우, 각각의 화합물의 투여량은 화합물이 단독으로 사용될 경우와는 상이할 수 있다. 적절한 투여량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하여 용이하게 이해될 것이다.
- [0295] D. 조성물
- [0296] 본 발명의 화합물은 대상체에게 투여된 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 한 측면에 의하면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에 의하면, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 (예, 제약상 허용되는 염), 그의 용매화물 등과 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0297] 제약 조성물은 단위 투여당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제시될 수 있다. 상기 단위는 치료되는 질환, 투여 경로 및 대상체의 연령, 체중 및 병태에 의존하여 예를 들면 0.1 mg, 0.5 mg 또는 1 mg 내지 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg 또는 1 g의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있거나 또는 제약 조성물은 단위 투여당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제시될 수 있다. 기타 실시양태에서, 단위 투여 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 1일 투여량 또는 하위투여량 또는 그의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것이다. 게다가, 상기 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의하여 생성될 수 있다.
- [0298] 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 예를 들면 의도하는 수용체의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 병태 및 그의 경중도, 제제의 성질 및 투여의 경로를 비롯한 다수의 요인에 의존할 것이며, 궁극적으로 투약을 처방하는 주치의의 판단에 따를 것이다. 그러나, 본 발명에 기재된 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 일반적으로 1일당 수용체 체중 1 kg당 0.1 내지 100 mg 범위내, 보다 일반적으로 1 내지 10 mg

범위내일 것이다. 그래서, 70 kg 성체 포유동물의 경우, 1일당 실제량은 일반적으로 70 내지 700 mg이며, 상기 양은 1일당 단일 투여량으로 또는 1일당 다수의 하위 투여량으로, 예컨대 1일당 2, 3, 4, 5 또는 6회의 투여량으로 제시될 수 있다. 또는 투여는 간헐적으로, 예컨대 격일당 1회, 1주당 1회 또는 1개월당 1회로 실시될 수 있다. 치료적 유효량의 염 또는 용매화물 등은 화학식 I의 화합물 그 자체의 치료적 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량은 상기 언급된 기타 질환의 치료에 적절한 것으로 고려된다.

[0299] 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 1개 초과 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들면 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본 발명의 2개 초과 화합물을 함유할 수 있다. 게다가, 제약 조성물은 하나 이상의 추가의 제약상 활성 화합물을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

[0300] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 형태 또는 점조도를 제공하는데 관여하는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 부형제는 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물의 효능을 실질적 감소시키는 상호작용 및, 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 초래하는 상호작용을 방지하도록 혼합시 제약 조성물의 기타 성분과 적합성을 가질 수 있다.

[0301] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 투여의 원하는 경로에 의하여 대상체에게 투여를 위하여 조정된 투여 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들면 투여 형태는 (1) 경구 투여 (협착 또는 설하 포함), 예컨대 정제, 캡슐, 당의정, 환제, 트로키, 분말제, 시럽, 엘릭시르, 현탁제, 액제, 에멀전, 사세제 및 카세제; (2) 비경구 투여 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함), 예컨대 재구성을 위한 무균 액제, 현탁제 및 분말제; (3) 경피 투여, 예컨대 경피 패취; (4) 직장 투여, 예컨대 좌제; (5) 비강 흡입, 예컨대 건조 분말, 에어로졸, 현탁제 및 액제 및 (6) 국소 투여 (협착, 설하 또는 경피 포함), 예컨대 크림, 연고, 로션, 액제, 페이스트, 스프레이, 포말 및 겔에 적합한 것을 포함한다. 상기 조성물은 제약 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면 화학식 I의 화합물을 담체(들) 또는 부형제(들)와 연합시켜 생성될 수 있다.

[0302] 경구 투여에 적합한 제약 조성물은 불연속 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말제 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액제 중의 액제 또는 현탁제; 식용 포말 또는 휘핑; 또는 수중유 액제 에멀전 또는 유중수 액제 에멀전으로서 제시될 수 있다.

[0303] 적절한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 의존하여 변동될 수 있다. 게다가, 적절한 제약상 허용되는 부형제는 조성물에 작용할 수 있는 특정한 기능에 대하여 선택될 수 있다. 예를 들면 특정한 제약상 허용되는 부형제는 단위 투여 형태의 제조를 촉진시키는 그의 능력에 대하여 선택될 수 있다. 특정한 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 촉진하는 그의 능력에 대하여 선택될 수 있다. 특정한 제약상 허용되는 부형제는 신체의 기관 또는 일부로부터 신체의 또 다른 기관 또는 일부로 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 화합물들의 이동 또는 수송을 촉진하는 그의 능력을 위하여 선택될 수 있다. 특정한 제약상 허용되는 부형제는 환자의 순응도를 향상시키는 그의 능력을 위하여 선택될 수 있다.

[0304] 적절한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤화제, 용매, 공용매, 현탁제, 유화제, 감미제, 풍미제, 냄새 차폐제, 착색제, 고화방지제, 보습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 산화방지제, 방부제, 안정화제, 계면활성제 및 완충제. 통상의 기술자는 특정한 제약상 허용되는 부형제가 1개 초과 기능을 수행할 수 있으며, 부형제가 제제 중에 얼마나 많이 존재하느냐 및 제제 중에 존재하는 기타 성분의 정체에 의존하여 대안의 기능을 수행할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0305] 통상의 기술자는 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 적절한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있도록 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 지닌다. 게다가, 통상의 기술자가 제약상 허용되는 부형제를 설명하며, 적절한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는 다수의 자료가 존재할 수 있다. 그의 예로는 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited) 및 (*The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)))을 포함한다.

[0306] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 생성된다. 관련 기술분야에 통상적으로 사용된 일부 방법은 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company))에 기재되어 있다.

[0307] 한 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여

형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적절한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화된 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예, 미정질 셀룰로스), 황산칼슘 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 결합제는 전분 (예, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비젤라틴화된 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아검, 포비돈 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예, 미정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 붕해제를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 붕해제는 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 탈크를 포함한다.

[0308] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 0.01 내지 1,000 mg의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 0.01 내지 5 g의 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

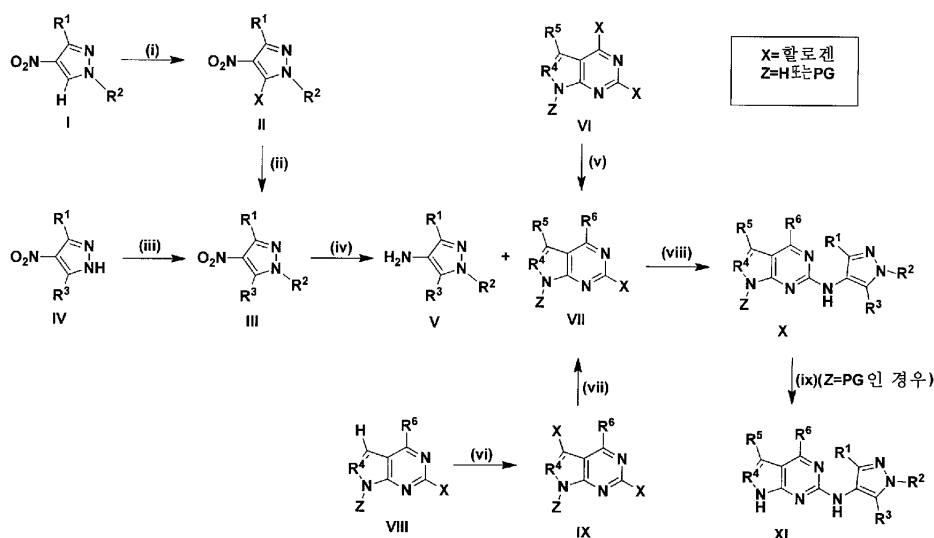
[0309] E. 화합물의 제조 방법

[0310] 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용하고자 하는 방법은 원하는 화합물에 의존한다. 특정한 치환기 및, 특정한 치환기의 다양한 가능한 위치의 선택으로서의 인자는 모두 본 발명의 특정한 화합물의 제조에서 수행되는 경로에 역할을 한다. 상기 요인은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의하여 쉽게 인지된다.

[0311] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의하여 및 이와 유사한 공지된 방법에 의하여 생성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 생성하기 위한 일반적인 방법은 하기에 명시되어 있다. 하기 일반적인 실험 반응식에 기재된 모든 출발 물질 및 시약은 시판 중이거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의하여 생성될 수 있다. 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 적합하지 않을 경우 치환기는 반응 조건에 대하여 안정한 적절한 보호기로 보호될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 보호기는 원하는 중간체 또는 표적 화합물을 제공하기 위한 반응 시퀀스에서 적절한 포인트에서 제거될 수 있다. 적절한 보호기 및, 상기 적절한 보호기를 사용한 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하기 위한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며; 그의 예는 (T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999))에서 찾아볼 수 있다. 일부 경우에서, 치환기는 사용된 반응 조건 하에서 반응성이 되도록 구체적으로 선택될 수 있다. 이러한 상황 하에서, 반응 조건은 선택된 치환기를 중간체 화합물로서 유용하거나 또는 표적 화합물에서 원하는 치환기인 또 다른 치환기로 전환시킨다.

[0312] 일반 반응식 1-3은 본 발명의 화합물을 생성하기 위한 합성의 예시의 방법을 제공한다.

[0313] <일반 반응식 1>



[0314]

[0315] 일반 반응식 1은 화합물 X 및 XI을 생성하기 위한 예시의 합성을 제공한다. 보호기는 임의의 적절한 보호기 (PG), 예컨대 4-메틸벤젠-1-술포닐 (Ts) 또는 tert-부틸 카르복실레이트 (Boc)일 수 있다. 일반 반응식 1에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

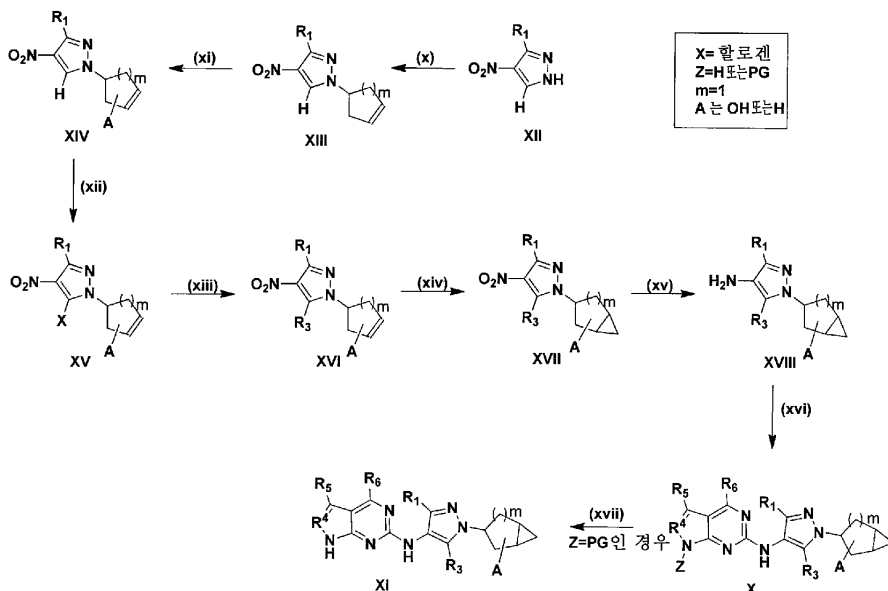
[0316] 중간체 II는 단계 (i)에서 적절한 염기, 예컨대 n-BuLi의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 적절한 온도, 예컨대 -78℃ 내지 0℃에서 중간체 I을 할로젠화제, 예컨대 C_2Cl_6 와 반응시켜 얻을 수 있다. 중간체 III은 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $Pd(PPh_3)_4$ 를 사용하여 적절한 염기, 예컨대 Na_2CO_3 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 90℃ 내지 130℃에서 단계 (ii)에서 중간체 II와 보론산 또는 보론산 에스테르의 스즈키(Suzuki) 커플링 반응에 의하여 얻을 수 있다.

[0317] 중간체 IV는 적절한 염기, 예컨대 NaH의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 적절한 온도, 예컨대 25℃ 내지 90℃에서 단계 (iii)에서 적절한 알킬화제와 반응시켜 중간체 III을 제공할 수 있다. 아미노 중간체 V는 적절한 촉매, 예컨대 Pd/C의 존재하에서 극성 용매, 예컨대 메탄올 중에서 적절한 온도, 예컨대 25℃ 내지 100℃에서 단계 (iv)에서 중간체 III을 적절한 환원제, 예컨대 수소와 반응시켜 얻을 수 있다.

[0318] 단계 (v)는 적절한 극성 용매, 예컨대 EtOH의 존재하에서 적절한 온도, 예컨대 70℃ 내지 90℃ 하에서 중간체 VI을 소듐 알콕시와 반응시켜 실시하여 중간체 VII을 제공할 수 있다. 중간체 IX는 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 적절한 온도, 예컨대 0℃ 내지 25℃에서 단계 (vi)에서의 중간체 VIII를 적절한 시약, 예컨대 NIS와 반응시켜 얻을 수 있다. 중간체 IX는 적절한 구리 또는 팔라듐 촉매의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 적절한 온도, 예컨대 90℃ 내지 130℃에서 적절한 시약, 예컨대 CuCN과 반응하여 단계 (vii)에서의 중간체 VII을 제공할 수 있다.

[0319] 단계 (viii)은 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $Pd(dppf)Cl_2$ 를 사용하여 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 및 적절한 리간드, 예컨대 X-Phos의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 90℃ 내지 120℃에서 중간체 VII을 중간체 V와 반응시켜 화합물 X을 제공하는 부치왈드(Buchwald) 커플링 반응일 수 있다. Z=PG인 경우, 화합물 XI은 적절한 용매, 예컨대 MeOH 중에서 적절한 온도, 예컨대 25℃ 내지 60℃에서 단계 (ix)에서 화합물 X을 적절한 염기, 예컨대 NaOH와 반응시켜 얻을 수 있다.

[0320] <일반 반응식 2>



[0321] 일반 반응식 2는 화합물 X 및 XI을 생성하기 위한 예시의 합성을 제공한다. 보호기는 임의의 적절한 보호기, 예컨대 4-메틸벤젠-1-술포닐 (Ts) 또는 tert-부틸 카르복실레이트 (Boc)일 수 있다. 일반 반응식 2에서, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0323] 중간체 XIII는 단계 (x)에서 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 CH_3CN 중에서 적절한 온도, 예컨대 25℃ 내지 90℃에서 중간체 XII를 적절한 알킬화제와 반응시켜 얻을 수 있다. 단계 (xi)은 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 80℃ 내지 100℃에서 중간체 XIII을 산화 시약, 예컨대

대 SeO_2 와 반응시켜 중간체 XIV를 제공하여 실시될 수 있다.

[0324]

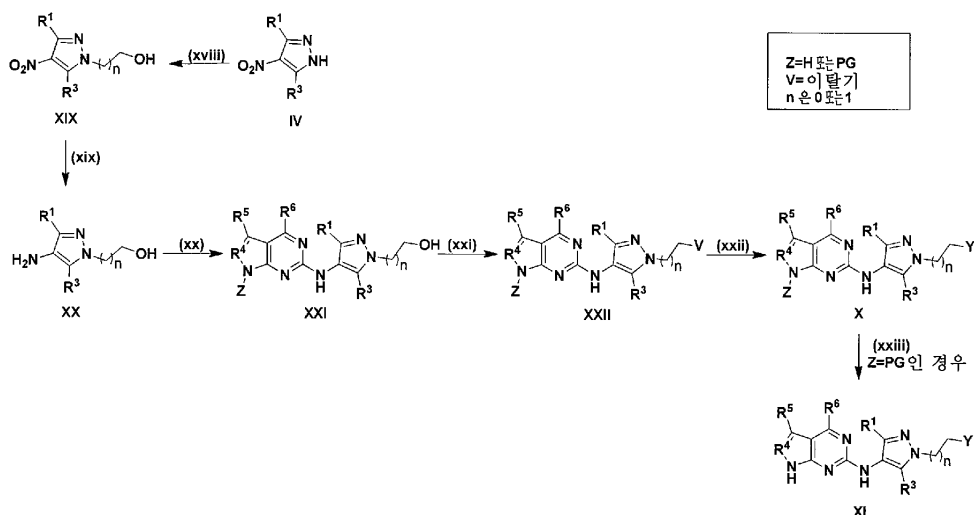
중간체 XV는 단계 (xii)에서 적절한 염기, 예컨대 $n\text{-BuLi}$ 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 THF 중에서 적절한 온도, 예컨대 -78°C 내지 0°C 에서 중간체 XIV를 할로겐화제, 예컨대 C_2Cl_6 과 반응시켜 얻을 수 있다. 중간체 XVI는 단계 (xiii)에서 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 사용하여 적절한 염기, 예컨대 Na_2CO_3 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 90°C 내지 130°C 하에서 보론산 또는 보론산 에스테르를 사용한 중간체 XV로부터의 스즈키 커플링 반응에 의하여 얻을 수 있다.

[0325]

단계 (xiv)는 적절한 용매, 예컨대 DCM 중에서 적절한 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C 에서 중간체 XVI를 카르벤과 반응시켜 중간체 XVII를 제공하여 실시될 수 있다. 아미노 중간체 XVIII는 적절한 촉매, 예컨대 Pd/C 의 존재하에서 극성 용매, 예컨대 메탄올 중에서 적절한 온도, 예컨대 25°C 내지 60°C 에서 단계 (xv)에서 중간체 XVII를 적절한 환원제, 예컨대 수소와 반응시켜 얻을 수 있다. 단계 (xvi)은 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 를 사용하여 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 및 적절한 리간드, 예컨대 X-Phos의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 90°C 내지 120°C 에서 중간체 XVIII를 중간체 VII와 반응시켜 화합물 X을 제공하는 부치왈드 커플링 반응일 수 있다. $Z=\text{PG}$ 의 경우, 화합물 XI은 적절한 용매, 예컨대 MeOH 중에서 적절한 온도, 예컨대 25°C 내지 60°C 에서 단계 (xvii)에서 화합물 X을 적절한 염기, 예컨대 NaOH와 반응시켜 얻을 수 있다.

[0326]

<일반 반응식 3>



[0327]

[0328]

일반 반응식 3은 화합물 X 및 XI을 생성하기 위한 예시의 합성을 제공한다. 보호기는 임의의 적절한 보호기, 예컨대 4-메틸벤젠-1-술포닐 (Ts) 또는 tert-부틸 카르복실레이트 (Boc)일 수 있다. 이탈기는 임의의 적절한 이탈기, 예컨대 할로젠(Cl, Br, I) 또는 메탄술포네이트일 수 있다. 일반 반응식 3에서, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 Y는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0329]

중간체 XIX는 단계 (xviii)에서 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 적절한 온도, 예컨대 25°C 내지 90°C 에서 적절한 알킬화제와 중간체 IV를 반응시켜 얻을 수 있다. 아미노 중간체 XX는 적절한 촉매, 예컨대 Pd/C 의 존재하에서 극성 용매, 예컨대 메탄올 중에서 적절한 온도, 예컨대 25°C 내지 60°C 에서 단계 (xix)에서 적절한 환원제, 예컨대 수소와 중간체 XIX를 반응시켜 얻을 수 있다. 단계 (xx)은 반응식 1에서 적절한 팔라듐 촉매, 예컨대 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 를 사용하여 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 및 적절한 리간드, 예컨대 X-Phos의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 1,4-디옥산 중에서 적절한 온도, 예컨대 90°C 내지 120°C 에서 중간체 XX를 중간체 VII와 반응시켜 중간체 XXI를 제공하는 부치왈드 커플링 반응일 수 있다. 중간체 XXI는 적절한 염기, 예컨대 Et_3N 의 존재하에서 단계 (xxi)에서 적절한 용매, 예컨대 DCM 중에서 적절한 온도, 예컨대 0°C 내지 25°C 에서 적절한 할로겐화제, 예컨대 MsCl 과 반응시켜 중간체 XXII를 제공한다. 단계 (xxii)는 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 의 존재하에서 적절한 용매, 예컨대 DMF 중에서 적절한 온도, 예컨대 25°C 내지 120°C 에서 중간체 XXII를 각종 아민과 반응시켜 화합물 X을 제공하여 실시될 수 있다. $Z=\text{PG}$ 인 경우, 화합물 XI은 적절한 용

매, 예컨대 MeOH 중에서 적절한 온도, 예컨대 25℃ 내지 60℃에서 단계 (xxiii)에서 화합물 X를 적절한 염기, 예컨대 NaOH와 반응시켜 얻을 수 있다.

[0330] 상기 반응식에 기재된 출발 물질 및 시약은 시판 중이거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 시판 중인 화합물로부터 쉽게 생성될 수 있다.

[0331] 실시예

[0332] 일반적인 실험 절차

[0333] 하기 기재 및 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하고자 하지는 않지만, 그보다는 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하기 위하여 숙련된 화학자에게 안내를 제공한다. 본 발명의 특정한 실시양태를 기재하지만, 숙련된 화학자는 다양한 변경에 및 수정에 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0334] 마이크로와 반응은 스미쓰 크리에이터(Smith Creator) (퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry), 미국 매사추세츠주 폭스버러 소재, 현재 바이오테이지(Biotage) 소유), 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer) (퍼스널 케미스트리로부터 구입) 및 CEM 익스플로러(Explorer) (씨이엠 디스커버(CEM Discover) 제공, 미국 노쓰 캐롤라이나 매튜스 소재) 마이크로파인 기기에서 실시하였다.

[0335] 통상의 기법은 실시예의 반응의 워크업 및 생성물의 정제를 위하여 본원에 사용될 수 있다.

[0336] 유기 층 또는 상을 건조시키는 것과 관련하여 하기 실시예에서의 언급은 통상의 기법에 의하여 황산마그네슘 또는 황산나트륨 상에서 용액을 건조시키고, 건조제를 여과 제거하는 것을 지칭할 수 있다. 생성물은 일반적으로 감압 하에서 증발에 의하여 용매를 제거하여 얻을 수 있다.

[0337] 실시예에서 화합물의 정제는 통상의 방법, 예컨대 적절한 용매를 사용한 크로마토그래피 및/또는 재결정화에 의하여 실시될 수 있다. 크로마토그래피 방법은 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들면 컬럼 크로마토그래피, 플래쉬 크로마토그래피, HPLC (고 성능 액체 크로마토그래피) 및 MDAP (질량에 의한 자동 제조, 또한 질량에 의한 LCMS 정제로 지칭함)를 포함한다. MDAP는 예를 들면 (W. Goetzinger et al., *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, 238, 153-162)에 기재되어 있다.

[0338] 아날테크(Analtech) 실리카 겔 GF 및 E. 머크(Merck) 실리카 겔 60 F-254 박층판을 박층 크로마토그래피에 사용하였다. 플래쉬 및 중력 크로마토그래피 모두를 E. 머크 키젤겔(Merck Kieselgel) 60 (230-400 메쉬) 실리카 겔에서 실시하였다. 정제용 HPLC는 10-80 구배 (CH₃CN 중의 0.1% TFA/0.1% 수성 TFA) 또는 10-80 구배 (CH₃CN/물)로 용출시키는 루나(Luna) 5u C18(2) 100A 역상 컬럼을 사용하는 길슨(Gilson) 정제 시스템을 사용하여 수행하였다. 본원에서 정제에 사용된 콤비-플래쉬(Combi-Flash) 시스템은 아이스코, 인코포레이티드(Isco, Inc.)로부터 구입하였다. 콤비-플래쉬 정제는 프리팩(pre-packed) SiO₂ 컬럼, 254 nm에서의 UV 파장을 갖는 검출기 및 혼합 용매를 사용하여 실시하였다.

[0339] 본원에서 사용시 용어 "콤비-플래쉬", "바이오테이지®", "바이오테이지 75" 및 "바이오테이지 SP4®"는 프리팩 실리카 겔 카트리지를 사용하여 시판 중인 자동화 정제 시스템을 지칭한다.

[0340] 최종 화합물은 LCMS (하기 제시된 조건) 또는 NMR을 사용하여 특징화하였다. 위치이성질체 및 입체이성질체의 구조는 NMR 커플링 상수 및/또는 뉴클리어 오버하우저 이펙트(Nuclear Overhauser Effect) 실험 (NOE) 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기타 분석 방법에 기초하여 할당하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 브루커 아반스(Bruker Avance) 400MHz 분광계를 사용하여 기록하였다. CDCl₃은 듀테리오클로로포름이며, DMSO-d₆은 헥사 듀테리오디메틸설폭시드이며, CD₃OD (또는 MeOD)는 테트라듀테리오메탄올이다. 화학적 이동은 백만분의 부(ppm) 단위로 내부 표준물질 테트라메틸실란(TMS) 또는 NMR 용매로부터 다운필드로 보고한다. NMR 데이터에 대한 약어는 하기와 같다: s = 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선, dd = 이중선의 이중선, dt = 삼중선의 이중선, app = 겹보기, br = 넓음. J는 헤르츠(Hertz)로 측정된 NMR 커플링 상수를 나타낸다. 질량 스펙트럼은 전기분무 (ES) 이온화 기법을 사용하여 기기에서 취하였다. 모든 온도는 섭씨로 보고한다. 모든 기타 약어는 ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986)에 기재된 바와 같다.

[0341] 절대 입체화학은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들면 X선 또는 진동 원편광 이색성 (VCD)에 의하여 측정할

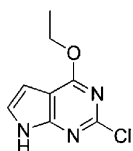
수 있다.

- [0342] 하기 절차에서, 각각의 출발 물질 이후에, 중간체에 대한 언급이 통상적으로 제공된다. 이는 단지 숙련된 화학자를 돕기 위하여 제공된다. 출발 물질은 반드시 언급되는 배취로부터 제조되지 않을 수 있다.
- [0343] LCMS 조건:
- [0344] 1) 산성 조건:
- [0345] 이동상: 0.05% TFA/0.05% CH₃CN을 함유하는 물
- [0346] 컬럼: 아질런트(Agilent) SB-C18 4.6×30 mm-1.8 미크론
- [0347] 검출: MS 및 광다이오드 어레이 검출기 (PDA)
- [0348] 2) 염기성 조건:
- [0349] 이동상: 10 mmol NH₄HCO₃/CH₃CN을 함유하는 물
- [0350] 컬럼: 엑스브리지(XBridge)TM C18 4.6×50 mm-3.5 미크론
- [0351] 검출: MS 및 광다이오드 어레이 검출기 (PDA)
- [0352] 3) 염기성 조건:
- [0353] 이동상: 0.02% NH₄OAc/CH₃CN을 함유하는 물
- [0354] 컬럼: 웰치 얼티메이트(Welch Ultimate) XB-C18 5 μm 4.6*33 mm
- [0355] 검출: MS 및 광다이오드 어레이 검출기 (PDA)
- [0356] MDAP 조건:
- [0357] 1) 산성 조건:
- [0358] 기기: 워터스(Waters) 기기
- [0359] 컬럼: 썬파이어 프랩(Sunfire Prep) C18 컬럼 (5 μm, 19×50 mm)
- [0360] 이동상: 0.05% TFA/CH₃CN을 함유하는 물
- [0361] 2) 염기성 조건:
- [0362] 기기: 워터스 기기
- [0363] 컬럼: 엑스브리지 프랩 C18 컬럼 (5 μm, 19×50 mm)
- [0364] 이동상: 0.04% 암모니아/CH₃CN을 함유하는 물
- [0365] 정제용-HPLC 조건
- [0366] 기기: 워터스 기기
- [0367] 컬럼: 엑스브리지 프랩 C18 컬럼 OBD (10 μm, 19×250 mm)
- [0368] 이동상: 0.08% 암모니아/ 아세토니트릴을 함유하는 물.
- [0369] 키랄-HPLC 분리 기기:
- [0370] 1. 길슨 Gx-281 프랩 LC (길슨 806 마노메트릭 모듈(Manometric Module), 길슨 811D 다이내믹 믹서(Dynamic Mixer), 길슨 Gx-281 프랩 액체 핸들러, 길슨 306 펌프 *2, 길슨 156 검출기),
- [0371] 2. 아질런트 1200 시리즈 프랩 LC (아질런트 G1361A 프랩 펌프 *2, 아질런트 G2260A 프랩 ALS, 아질런트 G1315D DAD 검출기, 아질런트 G1364B 프랩 FC),
- [0372] 3. 타르(Thar) SFC 프랩 80 (타르SFC ABPR1, 타르SFC SFC 프랩 80 CO₂ 펌프, 타르SFC 공용매 펌프, 타르SFC 냉각 열 교환기 및 순환 배쓰, 타르SFC 질량 유량계, 타르SFC 정적 혼합기, 타르SFC 사출 모듈(Injection

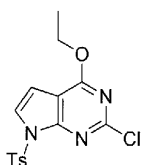
Module), 길슨 UV 검출기, 타르SFC 분획 수집 모듈).

- [0373] 키랄-HPLC 분석 조건:
- [0374] 기기: 아질런트 1200 시리즈 HPLC 또는 타르 분석 SFC
- [0375] 컬럼 및 이동상: 하기 실시예에 기재됨.
- [0376] [α]_D는 자동 편광계: SGW®-1을 사용하여 얻었다.
- [0377] 약어 및 자료원
- [0378] 하기 약어 및 자료를 하기에 사용한다:
- [0379] ACN - 아세토니트릴
- [0380] aq. - 수성
- [0381] Boc₂O - 디-tert-부틸 디카르보네이트
- [0382] n-BuLi - 부틸
- [0383] CbzCl - 벤질 클로로포르메이트
- [0384] DAST - 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [0385] dba - 디벤질리덴아세톤
- [0386] DBU- 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- [0387] DCE - 1,2-디클로로에텐
- [0388] DCM - 디클로로메탄
- [0389] DIAD - 디이소프로필 아조디카르복실레이트
- [0390] DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민
- [0391] DMA - N,N-디메틸아세트아미드
- [0392] DMF - 디메틸포름아미드
- [0393] DMAP - 4-디메틸아미노피리딘
- [0394] DMSO - 디메틸 술폭시드
- [0395] dppf - 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0396] EA - 에틸 아세테이트
- [0397] Et - 에틸
- [0398] Et₂O -디에틸 에테르
- [0399] EtOAc - 에틸 아세테이트
- [0400] LDA - 리튬 디이소프로필아미드
- [0401] LiAlH₄ - 수소화알루미늄리튬
- [0402] LHMS (또는 LiHMDS) - 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0403] Me - 메틸
- [0404] MsCl - 메탄술포닐 클로라이드
- [0405] NIS - N-요오도숙신이미드
- [0406] NaBH₄- 수소화붕소나트륨

- [0407] HOAc - 아세트산
- [0408] SEMC1- (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란
- [0409] SOCl_2 - 티오닐 클로라이드
- [0410] TBAF - 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0411] TEA - 트리에틸아민
- [0412] TFA - 트리플루오로아세트산
- [0413] THF - 테트라히드로푸란
- [0414] PE - 석유 에테르
- [0415] X-Phos - 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0416] 설명 D1
- [0417] 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1)



- [0418]
- [0419] 방법 A: 에탄올 (8 ml) 및 THF (8.00 ml) 중의 2,4-디클로로-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (500 mg, 2.66 mmol) 및 소듐 에톡사이드 (181 mg, 2.66 mmol)의 용액을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=25:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D1 (300 mg, 1.214 mmol, 45.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0420] LCMS: 198 $[M+1]^+$. $t_R=1523$ min. (LCMS 조건 2)
- [0421] 방법 B: 에탄올 (100 ml) 중의 2,4-디클로로-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (13 g, 69.1 mmol), 소듐 에톡사이드 (5.65 g, 83 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 그 후, 형성된 고체를 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 D1 (10.0 g, 50.6 mmol, 73.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.
- [0422] LCMS: 198 $[M+1]^+$. $t_R=1.871$ min. (LCMS 조건 2)
- [0423] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.23 (br. s., 1H), 7.38 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).
- [0424] 설명 D2
- [0425] 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘(D2)



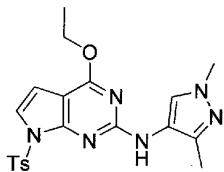
- [0426]
- [0427] DMF (50 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (8 g, 40.5 mmol)의 용액에 수소화리튬 (1.619 g, 40.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (7.72 g, 40.5 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (450 ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과된 고체를 물 (90 ml)로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물 D2 (10 g, 26.2 mmol, 64.6% 수율)를 백색 고체로서

얻었다.

[0428] LCMS: 352 $[M+H]^+$, $t_R=1.871$ min. (LCMS 조건 2)

[0429] 설명 D3

[0430] N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D3)



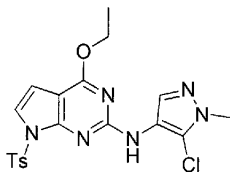
[0431]

[0432] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.568 mmol), 1,3-디메틸-1H-피라졸-4-아민, 염산염 (105 mg, 0.568 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (49.3 mg, 0.085 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (157 mg, 1.137 mmol) 및 $PdCl_2(pddf)$ (46.4 mg, 0.057 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=25:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D3 (100 mg, 0.234 mmol, 41.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0433] LCMS: 427 $[M+H]^+$, $t_R=1.75$ min. (LCMS 조건 2)

[0434] 설명 D4

[0435] N-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D4)



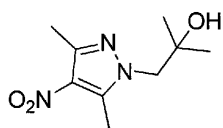
[0436]

[0437] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.284 mmol) 및 3-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (44.9 mg, 0.341 mmol), 탄산칼륨 (79 mg, 0.568 mmol), $PdCl_2(pddf)-CH_2Cl_2$ (23.21 mg, 0.028 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (20.33 mg, 0.043 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 100℃에서 2 시간 동안 조사하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D4 (100 mg, 0.190 mmol, 66.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0438] LCMS: 447 $[M+H]^+$, $t_R=1.542$ min. (LCMS 조건 2)

[0439] 설명 D5

[0440] 1-(3,5-디메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D5)



[0441]

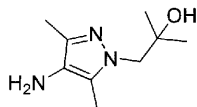
[0442] 아세트니트릴 (10 ml) 중의 3,5-디메틸-4-니트로-1H-피라졸 (1.0 g, 7.09 mmol)의 용액에 2,2-디메틸옥시란 (1.788 g, 24.80 mmol) 및 DBU (2.136 ml, 14.17 mmol)를 첨가하였다. 반응을 60℃에서 20 시간 동안 교반하

였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D5 (800 mg, 3.75 mmol, 52.9% 수율)를 얻었다.

[0443] LCMS: 214 [M+H]⁺, t_R=1.06 min. (LCMS 조건 2)

[0444] 설명 D6

[0445] 1-(4-아미노-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D6)



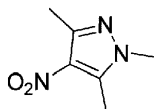
[0446]

[0447] 메탄올 (15 ml) 중의 1-(3,5-디메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D5에 의하여 생성될 수 있음) (800 mg, 3.75 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 0.094 mmol)를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 수소 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D6 (680 mg, 3.66 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

[0448] LCMS: 184 [M+H]⁺, t_R=0.74 min. (LCMS 조건 2)

[0449] 설명 D7

[0450] 1,3,5-트리메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D7)



[0451]

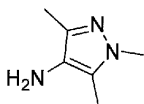
[0452] THF (25 ml) 중의 3,5-디메틸-4-니트로-1H-피라졸 (1.0 g, 7.09 mmol)의 용액에 포름알데히드 (0.255 g, 8.50 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, NaCNBH₃ (0.668 g, 10.63 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D7 (850 mg, 4.99 mmol, 70.5% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[0453] LCMS: 156.1 [M+H]⁺, t_R=1.35 mins. (LCMS 조건 2)

[0454] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.73 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.36 (3H, s).

[0455] 설명 D8

[0456] 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-아민 (D8)



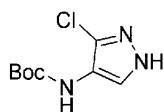
[0457]

[0458] 메탄올 (15 ml) 중의 1,3,5-트리메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D7에 의하여 생성될 수 있음) (850 mg, 5.48 mmol) 및 Pd/C (146 mg, 0.137 mmol)의 용액을 밤새 수소 하에서 실온에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통하여 여과하고, 패드를 EtOH (10 ml×3)로 세정하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D8 (650 mg, 4.88 mmol, 89% 수율)을 황색 오일로 얻었다.

[0459] LCMS: 126.1 $[M+H]^+$, $t_R=0.69$ min. (LCMS 조건 2)

[0460] 설명 D9

[0461] tert-부틸-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)카르바메이트 (D9)



[0462]

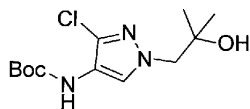
[0463] THF (50 ml) 및 물 (5 ml) 중의 3-클로로-1H-피라졸-4-아민 (1 g, 8.51 mmol) (PCT 국제 출원 W02011048082에 따른 예로서 생성될 수 있음), $(Boc)_2O$ (2.043 g, 9.36 mmol)의 용액에 20℃에서 탄산나트륨 (1.984 g, 18.72 mmol)을 첨가하였다. 반응을 20℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시킨 후, 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 $NaHCO_3$ 용액 (50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 D9 (1.5 g, 6.89 mmol, 81% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0464] LCMS: 218 $[M+H]^+$. $t_R=1.416$ mins. (LCMS 조건 2)

[0465] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ : 10.78 - 11.60 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 1.52 (s, 9H).

[0466] 설명 D10

[0467] tert-부틸-(3-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)카르바메이트 (D10)



[0468]

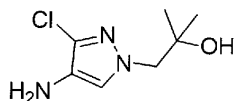
[0469] 아세트니트릴 (10 ml) 중의 tert-부틸-(3-클로로-1H-피라졸-4-일)카르바메이트 (D9에 의하여 생성될 수 있음) (320 mg, 1.470 mmol)의 용액에 DBU (0.443 ml, 2.94 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (318 mg, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 반응을 60℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1N HCl, 물 및 염수로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH₃OH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D10 (260 mg, 0.610 mmol, 41.5% 수율)을 얻었다.

[0470] LCMS: 290 $[M+H]^+$. $t_R=1.186$ mins. (LCMS 조건 2)

[0471] 1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄): δ 7.79 (br. s., 1H), 3.99 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.18 (s, 6H).

[0472] 설명 D11

[0473] 1-(4-아미노-3-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D11)



[0474]

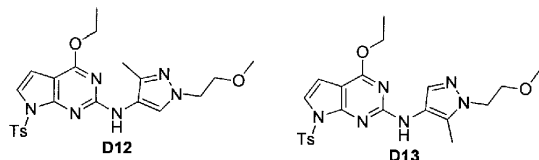
[0475] tert-부틸-(3-클로로-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)카르바메이트 (D10에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.345 mmol) 및 HCl (3 ml, 12.00 mmol, 디옥산 중의 4M)의 용액을 35℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 D11 (50 mg, 0.264 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0476] LCMS: 190 $[M+H]^+$. $t_R=1.046$ mins. (LCMS 조건 2)

[0477] 설명 D12 및 D13

[0478] 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D12)

[0479] 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D13)



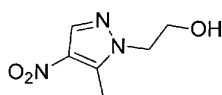
[0480]

[0481] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (318 mg, 2.047 mmol), 1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-아민과 1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (318 mg, 2.047 mmol) (PCT 국제 출원 2012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 혼합물, 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (148 mg, 0.256 mmol), 탄산칼륨 (471 mg, 3.41 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (139 mg, 0.171 mmol)의 용액을 밤새 90°C에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D12 및 D13 (650 mg, 0.995 mmol, 58.3% 수율)의 혼합물을 오일로서 얻었다.

[0482] LCMS: 471 $[M+H]^+$. $t_R=1.76$ mins. (LCMS 조건 2)

[0483] 설명 D14

[0484] 2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-에탄올 (D14)



[0485]

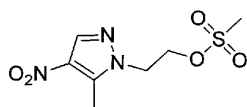
[0486] 아세트니트릴 (5 ml) 중의 3-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (2.0 g, 15.74 mmol) 및 1,3-디옥솔란-2-온 (6.93 g, 79 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1.888 g, 47.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 15 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D14 (400 mg, 2.337 mmol, 14.85% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0487] LCMS: 172 $[M+H]^+$. $t_R=1.130$ mins. (LCMS 조건 2)

[0488] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.11 (s, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 2H), 2.77 (t, 1H), 2.68 (s, 3H).

[0489] 설명 D15

[0490] 2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일) 에틸-메탄술포네이트 (D15)



[0491]

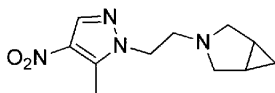
[0492] THF (5 ml) 중의 2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-에탄올 (D14에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 1.169 mmol) 및 DIPEA (0.204 ml, 1.169 mmol)의 용액에 차아염소산 메탄술포산 무수물 (0.210 ml, 1.169 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. $NaHCO_3$ (20 ml)로 희석하고, EtOAc로

추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D15 (300 mg, 0.951 mmol, 81% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0493] LCMS: 250 $[M+H]^+$. $t_R=1.316$ mins. (LCMS 조건 2)

[0494] 설명 D16

[0495] 3-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-에틸)-3-아자비시클로-[3.1.0]헥산 (D16)



[0496]

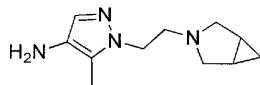
[0497] 아세트니트릴 (10 ml) 중의 2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일) 에틸-메탄술포네이트 (D15에 의하여 생성될 수 있음) (288 mg, 1.155 mmol), 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 (80 mg, 0.962 mmol) 및 탄산칼륨 (399 mg, 2.89 mmol)의 용액을 밤새 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D16 (150 mg, 0.552 mmol, 57.4% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0498] LCMS: 237 $[M+H]^+$. $t_R=1.612$ mins. (LCMS 조건 2)

[0499] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.08 (s, 1H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.98 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 2H), 0.54 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 0.33 (td, J = 7.7, 4.3 Hz, 1H)

[0500] 설명 D17

[0501] 1-(2-(3-아자비시클로-[3.1.0]-헥산-3-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D17)



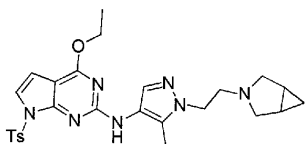
[0502]

[0503] 메탄올 (20 ml) 중의 3-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-에틸)-3-아자비시클로-[3.1.0]헥산 (D16에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.846 mmol) 및 Pd/C (45.0 mg, 0.042 mmol)의 용액을 밤새 20°C에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D17 (150 mg, 0.727 mmol, 86% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0504] LCMS: 151 $[M+H]^+$. $t_R=1.207$ mins. (LCMS 조건 2)

[0505] 설명 D18

[0506] N-(1-(2-(3-아자비시클로-[3.1.0]-헥산-3-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D18)



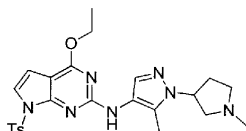
[0507]

[0508] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.568 mmol), D17 (117 mg, 0.568 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (46.4 mg, 0.057 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (49.3 mg, 0.085 mmol) 및 탄산칼륨 (157 mg, 1.137 mmol)의 용액을 밤새 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D18 (100 mg, 0.165 mmol, 29.0% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0509] LCMS: 522 $[M+H]^+$. $t_R=1.869$ mins. (LCMS 조건 2)

[0510] 설명 D19

[0511] (±)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D19)



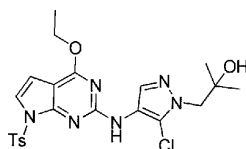
[0512]

[0513] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (237 mg, 1.313 mmol), 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (420 mg, 1.194 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (104 mg, 0.179 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (330 mg, 2.388 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (97 mg, 0.119 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×40 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D19 (240 mg, 0.498 mmol, 41.7% 수율)를 흑색 고체로서 얻었다.

[0514] LCMS: 495.7 $[M+H]^+$. $t_R=1.58$ mins. (LCMS 조건 2)

[0515] 설명 D20

[0516] 1-(5-클로로-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D20)



[0517]

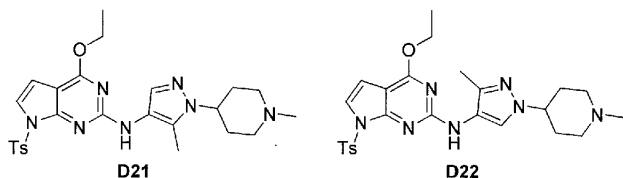
[0518] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (224 mg, 0.638 mmol), 1-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸 프로판-2-올, (110 mg, 0.580 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)의 용액에 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (47.4 mg, 0.058 mmol) 및 탄산나트륨 (123 mg, 1.160 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파에 의하여 90℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D20 (200 mg, 0.285 mmol, 49.2% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0519] LCMS: 504.5 $[M+H]^+$. $t_R=1.614$ mins. (LCMS 조건 2)

[0520] 설명 D21 및 D22

[0521] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D21)

[0522] 4-에톡시-N-(3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D22)



[0523]

[0524]

1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (362 mg, 1.029 mmol), 5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민과 3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (200 mg, 1.029 mmol) (PCT 국제 출원 WO 2012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 혼합물, (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (89 mg, 0.154 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (285 mg, 2.059 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (84 mg, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 바이오테이지에 의하여 정제하여 표제 화합물 D11 및 D12의 혼합물 (130 mg, 0.140 mmol, 13.63% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0525]

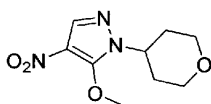
LCMS: 510.1 [M+H]⁺. t_R=1.45 mins. (LCMS 조건 2)

[0526]

설명 D23

[0527]

5-메톡시-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (D23)



[0528]

[0529]

DMF (3 ml) 중의 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (200 mg, 0.863 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 용액에 수소화리튬 (51.8 mg, 2.159 mmol)을 서서히 질소 하에서 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 메탄올 (41.5 mg, 1.295 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 또 다른 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 퀀칭시키고, 증발시켰다. 미정제물을 바이오테이지에 의하여 정제하여 표제 화합물 D23 (140 mg, 0.592 mmol, 68.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0530]

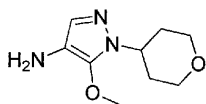
LCMS: 228 [M+H]⁺. t_R=1.503 mins. (LCMS 조건 2)

[0531]

설명 D24

[0532]

5-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D24)



[0533]

[0534]

물 (2 ml) 및 에탄올 (2.000 ml) 중의 5-메톡시-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸(D23에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.880 mmol), 암모니아 염산염 (235 mg, 4.40 mmol) 및 철 (246 mg, 4.40 mmol)의 용액을 밤새 70℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 표제 화합물 D24 (160 mg, 0.811 mmol, 92% 수율)를 갈색 오일로서 얻고, 이를 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0535]

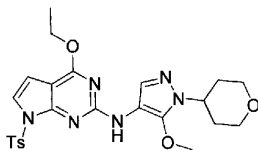
LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=0.896 mins. (LCMS 조건 2)

[0536]

설명 D25

[0537]

4-에톡시-N-(5-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D25)



[0538]

[0539]

1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (241 mg, 0.686 mmol), 5-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D24에 의하여 생성될 수 있음) (123 mg, 0.624 mmol) 및 디시클로헥실-(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (44.6 mg, 0.094 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50.9 mg, 0.062 mmol) 및 탄산나트륨 (132 mg, 1.247 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파에 의하여 90℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D25 (80 mg, 0.106 mmol, 17.02% 수율)를 얻었다.

[0540]

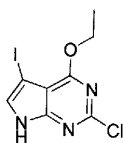
LCMS: 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.961$ mins. (LCMS 조건 2)

[0541]

설명 D26

[0542]

2-클로로-4-에톡시-5-요오도-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D26)



[0543]

[0544]

DMF (5 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 2.53 mmol)의 용액에 NIS (683 mg, 3.04 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D26 (800 mg, 2.473 mmol, 98% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0545]

LCMS: 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.210$ mins. (LCMS 조건 1)

[0546]

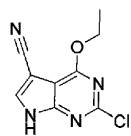
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, 3H).

[0547]

설명 D27

[0548]

2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27)



[0549]

[0550]

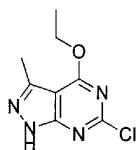
DMA (5 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-5-요오도-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D26에 의하여 생성될 수 있음) (610 mg, 1.886 mmol)의 용액에 시안화구리 (I) (507 mg, 5.66 mmol)를 첨가하였다. 반응을 마이크로파에 의하여 120℃에서 2 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세정하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:2)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D27 (200 mg, 0.898 mmol, 47.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0551]

LCMS: 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.777$ mins. (LCMS 조건 1)

[0552] 설명 D28

[0553] 6-클로로-4-에톡시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (D28)



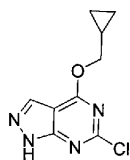
[0554]

[0555] THF (60 ml) 중의 에탄올 (0.227 g, 4.93 mmol)의 용액에 얼음 배쓰 내의 수소화리튬 (0.591, 14.78 mmol)을 첨가하였다. 20 분 후, 4,6-디클로로-3-메틸-1H-피라졸로-[3,4-d]피리미딘 (1 g, 4.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시킨 후, 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고, 농축시켜 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 (220 ml)로 희석하였다. 유기층을 물 (60 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다. 수율: 86%.

[0556] LCMS: 213 [M+H]⁺. t_R=2.775 mins. (LCMS 조건 1)

[0557] 설명 D29

[0558] 6-클로로-4-(시클로프로필메톡시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (D29)



[0559]

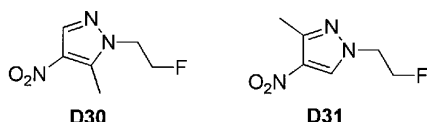
[0560] THF (200 ml) 중의 시클로프로필메탄올 (1.908 g, 26.5 mmol)의 용액에 얼음 배쓰 내의 수소화리튬 (3.17 g, 79 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반 후, 4,6-디클로로-1H-피라졸로-[3,4-d]-피리미딘 (5 g, 26.5 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (80 ml)로 희석하고, 농축시켜 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 (220 ml)로 희석하였다. 유기층을 물 (80 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다. 수율: 84%.

[0561] LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R=2.918 mins. (LCMS 조건 1)

[0562] 설명 D30 및 D31

[0563] 1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D30)

[0564] 1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D31)



[0565]

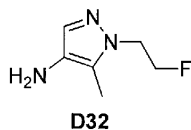
[0566] 아세토니트릴 (100 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (2.0 g, 15.74 mmol), 1-브로모-2-플루오로에탄 (2.197 g, 17.31 mmol) 및 Cs₂CO₃ (10.25 g, 31.5 mmol)의 용액을 밤새 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 D30 (2.6 g, 6.01 mmol, 38.2% 수율) 및 D31 (2.6 g, 9.01 mmol, 57.3% 수율)의 혼합물을 황색 오일로서 얻었다.

[0567] LCMS: 174 [M+H]⁺. t_R=1.161 mins. (LCMS 조건 2)

[0568] 설명 D32 및 D33

[0569] 1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D32)

[0570] 1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D33)



[0571]

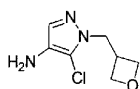
[0572] 메탄올 (20 ml) 중의 1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D30에 의하여 생성될 수 있음) 및 1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D31에 의하여 생성될 수 있음) (D30 및 D31 함께, 1,200 mg, 2.772 mmol) 및 Pd/C (100 mg, 0.940 mmol)의 혼합물의 용액을 수소 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 미정제물을 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D32 (500 mg, 1.397 mmol, 50% 수율) 및 D33 (500 mg, 2.096 mmol, 75% 수율)의 혼합물을 황색 오일로서 얻었다.

[0573] D32: LCMS: 144 [M+H]⁺. t_R=0.64 mins. (LCMS 조건 1)

[0574] D33: LCMS: 144 [M+H]⁺. t_R=0.73 mins. (LCMS 조건 1)

[0575] 설명 D34

[0576] 5-클로로-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸-4-아민 (D34)



[0577]

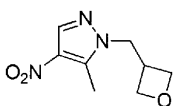
[0578] 에탄올 (2 ml) 및 물 (2.000 ml) 중의 5-클로로-4-니트로-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸 (290 mg, 1.333 mmol) (미국 특허 출원 공개 20130079321에 의하여 생성될 수 있음) 및 철 (372 mg, 6.66 mmol)의 용액을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D34 (140 mg, 0.746 mmol, 56.0% 수율)를 고체로서 얻었다.

[0579] LCMS: 188 [M+H]⁺. t_R=0.76 mins. (LCMS 조건 2)

[0580] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.07 (s, 1H), 4.54 - 4.70 (m, 2H), 4.38 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.90 - 4.08 (m, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 1H).

[0581] 설명 D35

[0582] 5-메틸-4-니트로-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸 (D35)



[0583]

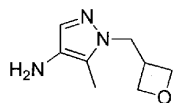
[0584] 1,4-디옥산 (4 ml) 및 물 (0.400 ml) 중의 메틸보론산 (413 mg, 6.89 mmol), 5-클로로-4-니트로-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸 (500 mg, 2.298 mmol) 및 탄산나트륨 (731 mg, 6.89 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (188 mg, 0.230 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 질소 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D35 (280 mg, 1.278 mmol, 55.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0585] LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=1.421 mins. (LCMS 조건 2)

[0586] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.06 (s, 1H), 4.79 - 4.91 (m, 2H), 4.52 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.62 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 3H).

[0587] 설명 D36

[0588] 5-메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-4-아민 (D36)



[0589]

[0590] 에탄올 (2 ml) 및 물 (2.000 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸 (D35에 의하여 생성될 수 있음) (260 mg, 1.319 mmol) 및 철 (368 mg, 6.59 mmol)의 용액을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D36 (275 mg, 0.822 mmol, 62.4% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

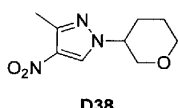
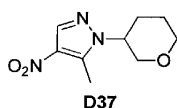
[0591] LCMS: 168 [M+H]⁺. t_R=0.32 mins. (LCMS 조건 2)

[0592] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.65 (s, 1H), 5.23 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 2H), 4.43 (ddd, J = 11.2, 8.3, 2.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0593] 설명 D37 및 D38

[0594] (±)-5-메틸-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸 (D37)

[0595] (±)-3-메틸-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸 (D38)



[0596]

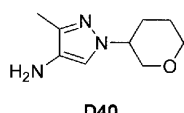
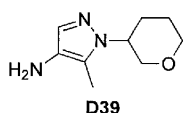
[0597] DMF (15 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (1.5 g, 11.80 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-3-일 메탄술포네이트 (3.19 g, 17.70 mmol)의 용액을 탄산칼륨 (2.447 g, 17.70 mmol)을 첨가하고, 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하고, 정제용-HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물 D37 및 D38 (500 mg, 50% 수율)의 혼합물을 백색 고체로서 얻었다.

[0598] LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.266 mins. (LCMS 조건 2)

[0599] 설명 D39 및 D40

[0600] (±)-5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D39)

[0601] (±)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D40)



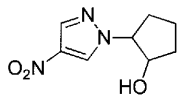
[0602]

[0603] 에탄올 (2 ml) 및 물 (2.000 ml) 중의 (±)-5-메틸-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸 (D37에 의하여 생성될 수 있음) 및 (±)-3-메틸-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸 (D38에 의하여 생성될 수 있음) (D37 및 D38 함께, 450 mg, 2.131 mmol) 및 철 (595 mg, 10.65 mmol)의 혼합물의 용액을 80℃에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D39 및 D40 (150 mg, 0.828 mmol, 38.8% 수율)의 혼합물을 황색 고체로서 얻었다.

[0604] LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=0.98 mins. (LCMS 조건 2)

[0605] 설명 D41

[0606] (±)-트랜스-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D41)



[0607]

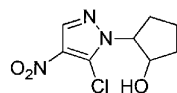
[0608] DMF (40 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (5.0 g, 44.2 mmol), 6-옥사비시클로-[3.1.0]-헥산 (4.46 g, 53.1 mmol) (Tetrahedron, 64(39), 9253-9257; 2008에 의하여 생성될 수 있음) 및 Cs₂CO₃ (18.73 g, 57.5 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 가열하였다. 혼합물을 물 (300 ml)에 첨가하고, EA로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D41 (7.0 g, 33.4 mmol, 75% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0609] LCMS: 198 [M+H]⁺. t_R=1.118 mins. (LCMS 조건 2)

[0610] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.32 - 4.48 (m, 2H), 2.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 2.25 (m, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 1H).

[0611] 설명 D42

[0612] (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D42)



[0613]

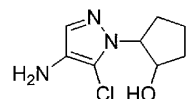
[0614] 질소 하에서 -78℃에서 교반한 건조 THF (100 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D41에 의하여 생성될 수 있음) (3.5 g, 17.75 mmol)의 용액에 THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (53.2 ml, 53.2 mmol)의 용액을 15 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF (100 ml) 중의 퍼클로로에탄 (10.50 g, 44.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 aq. NH₄Cl로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D42 (1.3 g, 5.61 mmol, 31.6% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0615] LCMS: 232 [M+H]⁺. t_R=1.258 mins. (LCMS 조건 2)

[0616] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.20 (s, 1H), 4.60 - 4.73 (m, 2H), 2.14 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 2.08 (m, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 1H).

[0617] 설명 D43

[0618] (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D43)



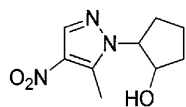
[0619]

[0620] 에탄올 (40 ml) 및 물 (40.0 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D42에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 2.159 mmol) 및 철 (1,205 mg, 21.59 mmol)의 혼합물을 밤새 20℃에서 교반 하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D43 (350 mg, 1.649 mmol, 76% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0621] LCMS: 202 [M+H]⁺. t_R=0.944 mins. (LCMS 조건 2)

[0622] 설명 D44

[0623] (±)-트랜스-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D44)



[0624]

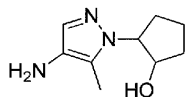
[0625] 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (2,000 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D42에 의하여 생성될 수 있음) (700 mg, 3.02 mmol), 메틸보론산 (543 mg, 9.07 mmol)의 혼합물에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (111 mg, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 75°C에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D44 (400 mg, 1.515 mmol, 50.1% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0626] LCMS: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.265$ mins. (LCMS 조건 2)

[0627] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.10 (s, 1H), 4.56 - 4.68 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.08 - 2.24 (m, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.82 (m, 1H).

[0628] 설명 D45

[0629] (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D45)



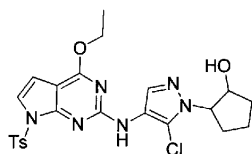
[0630]

[0631] 메탄올 (20 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D44에 의하여 생성될 수 있음) (400 mg, 1.894 mmol) 및 Pd/C (101 mg, 0.095 mmol)의 용액을 밤새 20°C에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D45 (300 mg, 1.407 mmol, 74.3% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0632] LCMS: 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.057$ mins. (LCMS 조건 2)

[0633] 설명 D46

[0634] (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D46)



[0635]

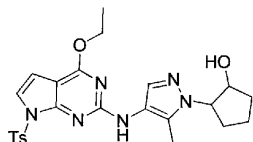
[0636] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (600 mg, 1.705 mmol), (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D43에 의하여 생성될 수 있음) (344 mg, 1.705 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (148 mg, 0.256 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (471 mg, 3.41 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (139 mg, 0.171 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D46 (350 mg, 0.555 mmol, 32.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0637] LCMS: 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.820$ mins. (LCMS 조건 2)

[0638] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.36 (br. s., 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 5H), 6.46 - 6.57 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0639] 설명 D47

[0640] (±)-트랜스-2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D47)



[0641]

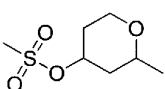
[0642] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 1.421 mmol), (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D45에 의하여 생성될 수 있음) (300 mg, 1.655 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (123 mg, 0.213 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (393 mg, 2.84 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (116 mg, 0.142 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D47 (250 mg, 0.337 mmol, 23.73% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0643] LCMS: 497 [M+H]⁺. t_R=1.547 mins. (LCMS 조건 2)

[0644] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.70 - 7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 4H), 6.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 3H), 1.82 - 1.98 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0645] 설명 D48

[0646] (±)-2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일-메탄술포네이트 (D48)



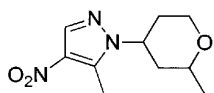
[0647]

[0648] 0°C에서 교반된 DCM (10 ml) 중의 2-메틸테트라히드로-2H-피란-4-올 (1 g, 8.61 mmol) 및 DIPEA (2.255 ml, 12.91 mmol)의 용액에 DCM (2 ml) 중의 메탄술포닐 클로라이드 (0.356 ml, 10.33 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM (10 ml×3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 D48 (1.1 g, 5.66 mmol, 65.8% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0649] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 4.70 - 4.87 (m, 1H), 4.04 (ddd, J = 12.0, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.52 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.73 - 1.87 (m, 1H), 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.20 - 1.26 (m, 3H).

[0650] 설명 D49

[0651] (±)-5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D49)



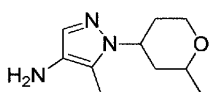
[0652]

[0653] 아세트니트릴 (50 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (3.04 g, 23.89 mmol), (±)-2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일-메탄술포네이트 (D48에 의하여 생성될 수 있음) (5.8 g, 29.9 mmol) 및 Cs₂CO₃ (9.73 g, 29.9 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D49 (870 mg, 3.86 mmol, 16.1% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[0654] LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.52 mins. (LCMS 조건 2)

[0655] 설명 D50

[0656] (±)-5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D50)



[0657]

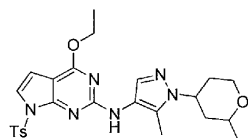
[0658] 에탄올 (4 ml) 및 물 (4.00 ml) 중의 (±)-5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D49에 의하여 생성될 수 있음) (220 mg, 0.977 mmol) 및 철 (545 mg, 9.77 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D50 (200 mg, 0.727 mmol, 74.5% 수율)을 흑색 오일로서 얻었다.

[0659] LCMS: 196 [M+H]⁺. t_R=1.16 mins. (LCMS 조건 2)

[0660] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.15 (s, 1H), 4.43 (m, J = 4.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.30 (m, J = 9.3, 6.3, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 10.9, 3.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 1.74 (dt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0661] 설명 D51

[0662] (±)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D51)



[0663]

[0664] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (541 mg, 1.536 mmol), (±)-5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D50에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 1.024 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐 포스핀) (73.2 mg, 0.154 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (283 mg, 2.049 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (84 mg, 0.102 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 ml) 및 물 (80 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (80 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D51 (300 mg, 0.382 mmol, 37.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

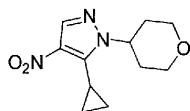
[0665] LCMS: 511 [M+H]⁺. t_R=1.62 mins. (LCMS 조건 2)

[0666] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.70 - 7.86 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 6.42 (d, J =

4.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 3.88 (dt, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 2.11 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 2H), 1.82 (ddd, J = 13.9, 9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0667] 설명 D52

[0668] 5-시클로프로필-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (D52)



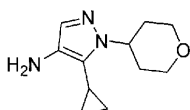
[0669]

[0670] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 시클로프로필보론산 (556 mg, 6.48 mmol), 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (500 mg, 2.159 mmol) 및 탄산나트륨 (458 mg, 4.32 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{pddf})$ (176 mg, 0.216 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 바이오테이지에 의하여 정제하여 표제 화합물 D52 (300 mg, 1.151 mmol, 53.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0671] LCMS: 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.304$ mins. (LCMS 조건 2)

[0672] 설명 D53

[0673] 5-시클로프로필-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D53)



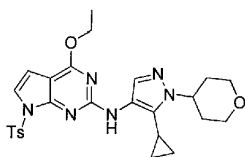
[0674]

[0675] 물 (2 ml) 및 에탄올 (2.000 ml) 중의 5-시클로프로필-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (D52)에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.843 mmol), 암모니아 염산염 (225 mg, 4.21 mmol) 및 철 (235 mg, 4.21 mmol)의 용액을 70℃에서 질소 하에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 에탄올 중에 용해시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D53 (150 mg, 0.651 mmol, 77% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0676] LCMS: 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.995$ mins. (LCMS 조건 2)

[0677] 설명 D54

[0678] N-(5-시클로프로필-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D54)



[0679]

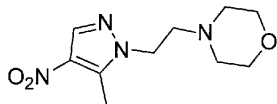
[0680] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (18.67 mg, 0.053 mmol), 5-시클로프로필-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D53에 의하여 생성될 수 있음) (10 mg, 0.048 mmol), 탄산나트륨 (10.23 mg, 0.096 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{pddf})$ - CH_2Cl_2 (3.94 mg, 4.82 μmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (3.45 mg, 7.24 μmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc (20 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D54 (18 mg, 0.024 mmol,

50.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0681] LCMS: 523 $[M+H]^+$. $t_R=1.834$ mins. (LCMS 조건 2)

[0682] 설명 D55

[0683] 4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)-모르폴린 (D55)



[0684]

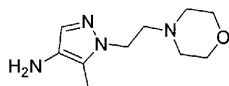
[0685] 아세토니트릴 (10 ml) 중의 2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸-메탄술포네이트 (D15에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.802 mmol), 모르폴린 (80 mg, 0.918 mmol) 및 탄산칼륨 (381 mg, 2.75 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D55 (150 mg, 0.312 mmol, 34.0% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0686] LCMS: 241 $[M+H]^+$. $t_R=1.120$ mins. (LCMS 조건 2)

[0687] 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.10 (s, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 4H), 2.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 - 2.52 (m, 4H).

[0688] 설명 D56

[0689] 5-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D56)



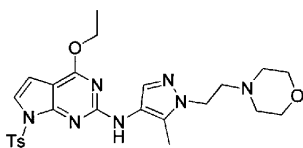
[0690]

[0691] 메탄올 (5 ml) 중의 4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)-모르폴린 (D55에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.624 mmol) 및 Pd/C (33.2 mg, 0.031 mmol)의 용액을 밤새 20℃에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D56 (100 mg, 0.476 mmol, 76% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0692] LCMS: 211 $[M+H]^+$. $t_R=1.008$ mins. (LCMS 조건 2)

[0693] 설명 D57

[0694] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D57)



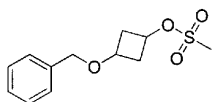
[0695]

[0696] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.426 mmol), 5-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D56에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.476 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (37.0 mg, 0.064 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (118 mg, 0.853 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D57 (70 mg, 0.109 mmol, 25.6% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0697] LCMS: 525 $[M+H]^+$. $t_R=1.743$ mins. (LCMS 조건 2)

[0698] 설명 D58

[0699] 3-(벤질옥시)-시클로부틸 메탄술포네이트 (D58)



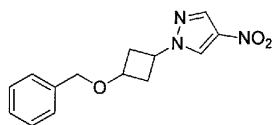
[0700]

[0701] DCM (10 ml) 중의 DIPEA (5.33 ml, 30.5 mmol) 및 3-(벤질옥시)-시클로부틸 (3.63 g, 20.34 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (2.33 g, 20.34 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (50 ml)로 희석하고, aq. NaHCO₃로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D58 (3.3 g, 12.87 mmol, 63.3% 수율)을 무색 오일로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[0702] LCMS: 257 [M+H]⁺. t_R=1.460 mins. (LCMS 조건 2)

[0703] 설명 D59

[0704] 1-(3-(벤질옥시)-시클로부틸)-4-니트로-1H-피라졸 (D59)



[0705]

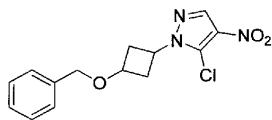
[0706] DMF (15 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (765 mg, 6.77 mmol) 및 3-(벤질옥시)-시클로부틸 메탄술포네이트 (D58)에 의하여 생성될 수 있음 (2,601 mg, 10.15 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1,403 mg, 10.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D59 (1.4 g, 5.12 mmol, 76% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0707] LCMS: 274 [M+H]⁺. t_R=1.499 mins. (LCMS 조건 2)

[0708] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.44 (m, 5H), 5.01 - 5.18 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 2.64 - 2.75 (m, 2H), 2.48 - 2.61 (m, 2H).

[0709] 설명 D60

[0710] 1-(3-(벤질옥시)-시클로부틸)-5-클로로-4-니트로-1H-피라졸 (D60)



[0711]

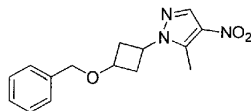
[0712] 질소 하에서 -70°C에서 교반된 건조 THF (10 ml) 중의 1-(3-(벤질옥시)-시클로부틸)-4-니트로-1H-피라졸 (D59)에 의하여 생성될 수 있음 (1.4 g, 5.12 mmol)의 용액에 THF (10 ml) 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (3.43 g, 20.49 mmol)의 용액을 15 분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반하였다. THF (10 ml) 중의 퍼클로로에탄 (3.64 g, 15.37 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 질소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. NH₄Cl 용액으로 퀀칭시키고, EtOAc (2×100 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D60 (700 mg, 2.275 mmol, 44.4% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0713] LCMS: 308 [M+H]⁺. t_R=1.79 mins. (LCMS 조건 2)

[0714] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.53 (s, 1H), 7.25 - 7.40 (m, 5H), 5.09 - 5.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.32 - 4.41 (m, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H).

[0715] 설명 D61

[0716] 1-(3-(벤질옥시)-시클로부틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D61)



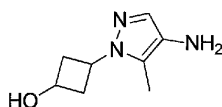
[0717]

[0718] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.300 ml) 중의 메틸보론산 (233 mg, 3.90 mmol), 1-(3-(벤질옥시)시클로부틸)-5-클로로-4-니트로-1H-피라졸 (D60에 의하여 생성될 수 있음) (400 mg, 1.300 mmol) 및 탄산나트륨 (413 mg, 3.90 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (106 mg, 0.130 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 75°C에서 질소 하에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D61 (130 mg, 27.8%)을 얻었다.

[0719] LCMS: 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.549$ mins. (LCMS 조건 2)

[0720] 설명 D62

[0721] 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄올 (D62)



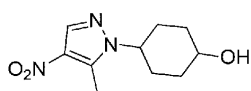
[0722]

[0723] 메탄올 (20 ml) 중의 1-(3-(벤질옥시)-시클로부틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D61에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.696 mmol) 및 Pd/C (50 mg, 0.047 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 D62 (100 mg, 0.598 mmol, 86% 수율)를 황색 고체로 얻었다.

[0724] LCMS: 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.693$ mins. (LCMS 조건 2)

[0725] 설명 D63

[0726] (±)-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥산올 (D63)



[0727]

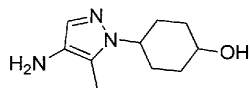
[0728] 아세트니트릴 (50 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (2.053 g, 16.16 mmol), 시클로헥산-1,4-디일 디메탄술포네이트 (5.5 g, 20.20 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.58 g, 20.20 mmol)의 용액을 90°C에서 40 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 미정제 생성물 (1.1 g, 2.502 mmol, 12.39% 수율)을 얻고, 이를 정제용-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 0.757 mmol)을 무색 오일로서 얻었다.

[0729] LCMS: 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.02$ mins. (LCMS 조건 2)

[0730] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d): 8.18 (s, 1H), 4.69 - 4.93 (m, 1H), 4.05 - 4.09 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 4H), 1.97 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.93 (m, 1H).

[0731] 설명 D64

[0732] (±)-4-(4-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥산올 (D64)



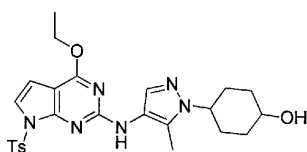
[0733]

[0734] 에탄올 (6 ml) 및 물 (6.00 ml) 중의 D63 (170 mg, 0.755 mmol) 및 철 (421 mg, 7.55 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D64 (160 mg, 0.492 mmol, 65.1% 수율)를 흑색 오일로서 얻었다.

[0735] LCMS: 196 $[M+H]^+$. $t_R=1.03$ mins. (LCMS 조건 2)

[0736] 설명 D65

[0737] (±)-4-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥산올 (D65)



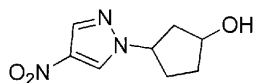
[0738]

[0739] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (432 mg, 1.229mmol), (±)-4-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥산올 (D64에 의하여 생성될 수 있음) (160 mg, 0.819 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트라이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (58.6 mg, 0.123 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (226 mg, 1.639 mmol) 및 $PdCl_2(pddf)$ (66.9 mg, 0.082 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D65 (100 mg, 0.143 mmol, 17.45% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0740] LCMS: 511 $[M+H]^+$. $t_R=1.93$ mins. (LCMS 조건 2)

[0741] 설명 D66

[0742] (±)-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D66)



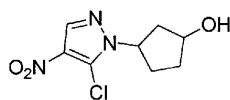
[0743]

[0744] DMF (20 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (1.3 g, 11.50 mmol), 3-히드록시시클로펜틸 메탄술포네이트 (3 g, 16.65 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.49 g, 22.99 mmol)의 용액에 90℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D66 (1.3 g, 5.80 mmol, 50.5% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0745] LCMS: 198 $[M+H]^+$. $t_R=1.39$ mins. (LCMS 조건 2)

[0746] 설명 D67

[0747] (±)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (D67)



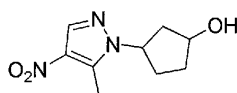
[0748]

[0749] 질소 하에서 -70℃에서 교반시킨 건조 THF (20 ml) 중의 (±)-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D66에 의하여 생성될 수 있음) (1.3 g, 6.59 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (19.78 ml, 19.78 mmol, THF 중의 1M)의 용액을 15 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF (20 ml) 중의 퍼클로로에탄 (3.12 g, 13.19 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 aq. NH₄Cl로 킨칭시켰다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (2×100 ml)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D67 (1.1 g, 4.23 mmol, 64.1% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0750] LCMS: 232 [M+H]⁺. t_R=1.56 mins. (LCMS 조건 2)

[0751] 설명 D68

[0752] (±)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D68)



[0753]

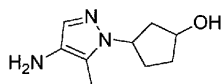
[0754] 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (4.00 ml) 중의 메틸보론산 (0.775 g, 12.95 mmol), (±)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (D67에 의하여 생성될 수 있음) (1 g, 4.32 mmol) 및 탄산나트륨 (1.373 g, 12.95 mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.353 g, 0.432 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 그 후, 물 (100 ml)을 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D68 (500 mg, 2.367 mmol, 54.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0755] LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.12 mins. (LCMS 조건 2)

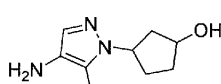
[0756] 설명 D69 및 D70

[0757] (±)-트랜스-3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D69)

[0758] (±)-시스-3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D70)



D69 트랜스-이성질체



D70 시스-이성질체

[0759]

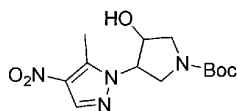
[0760] 메탄올 (20 ml) 중의 (±)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D68에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 2.367 mmol) 및 Pd/C (650 mg, 6.11 mmol)의 용액을 수소 하에서 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D69 (50 mg, 0.276 mmol, 11.65% 수율) 및 D70 (270 mg, 1.490 mmol, 62.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0761] D69: LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=0.82 mins. (LCMS 조건 2)

[0762] D70: LCMS: 182 [M+H]⁺. t_R=1.03 mins. (LCMS 조건 2)

[0763] 설명 D71

[0764] (±)-tert-부틸 3-히드록시-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D71)



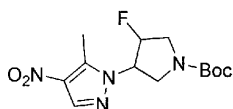
[0765]

[0766] DMF (20 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (5.0 g, 39.3 mmol), tert-부틸 6-옥사-3-아자비시클로-[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (8.74 g, 47.2 mmol) (미국 특허 출원 공개 20070037853에 의하여 생성될 수 있음) 및 Cs₂CO₃ (16.66 g, 51.1 mmol)의 용액을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 물 (300 ml)에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 (5.0 g, 11.21 mmol, 28.5% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0767] LCMS: 313 [M+H]⁺. t_R=1.543 mins. (LCMS 조건 2)

[0768] 설명 D72

[0769] (±)-tert-부틸 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D72)



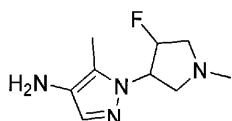
[0770]

[0771] DCM (30 ml) 중의 DAST (7.61 ml, 57.6 mmol)의 용액을 DCM (200 ml) 중의 (±)-tert-부틸 3-히드록시-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D71에 의하여 생성될 수 있음) (6.0 g, 19.21 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% NaHCO₃로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 10% NaHCO₃로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D72 (500 mg, 1.432 mmol, 7.45% 수율)를 오일로서 얻었다.

[0772] LCMS: 315 [M+H]⁺. t_R=1.683 mins. (LCMS 조건 2)

[0773] 설명 D73

[0774] (±)-1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D73)



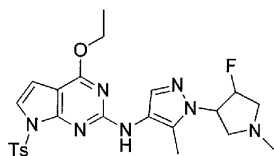
[0775]

[0776] THF (5 ml) 중의 LiAlH₄ (72.5 mg, 1.909 mmol, THF 중의 1M) 및 (±)-tert-부틸 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D72에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.636 mmol)의 용액을 밤새 60℃에서 밤새 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 물에 의하여 켄칭시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (EA: MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D73 (100 mg, 0.444 mmol, 69.8% 수율)을 얻었다.

[0777] LCMS: 199 [M+H]⁺. t_R=1.093 mins. (LCMS 조건 2)

[0778] 설명 D74

[0779] (±)-4-에톡시-N-(1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D74)



[0780]

[0781]

1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.426 mmol), (±)-1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D73에 의하여 생성될 수 있음) (90 mg, 0.454 mmol), 탄산칼륨 (118 mg, 0.853 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (37.0 mg, 0.064 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol)의 용액을 90 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D74 (70 mg, 0.061 mmol, 14.39% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0782]

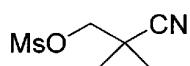
LCMS: 514 [M+H]⁺. t_R=1.595 mins. (LCMS 조건 2)

[0783]

설명 D75

[0784]

2-시아노-2-메틸프로필 메탄술포네이트 (D75)



[0785]

[0786]

THF (50 ml) 중의 3-히드록시-2,2-디메틸프로판니트릴 (1.3 g, 13.11 mmol) 및 DIPEA (2.290 ml, 13.11 mmol)의 용액에 0°C에서 차아염소산 메탄술포산 무수물 (2.358 ml, 13.11 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃ (20 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D75 (2.0 g, 10.16 mmol, 77% 수율)를 오일로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[0787]

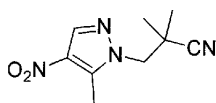
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 4.13 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[0788]

설명 D76

[0789]

2,2-디메틸-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (D76)



[0790]

[0791]

DMF (20 ml) 중의 5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (1.2 g, 9.44 mmol) 및 2-시아노-2-메틸프로필 메탄술포네이트 (D75에 의하여 생성될 수 있음) (1.8 g, 10.16 mmol) 및 K₂CO₃ (3.91 g, 28.3 mmol)의 용액을 밤새 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D76 (230 mg, 1.005 mmol, 10.65% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0792]

LCMS: 209 [M+H]⁺. t_R=1.465 mins. (LCMS 조건 2)

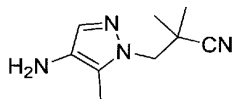
[0793]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

[0794]

설명 D77

[0795] 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판니트릴 (D77)



[0796]

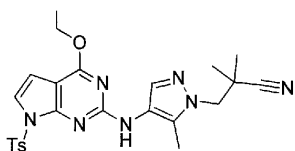
[0797] 에탄올 (4 ml) 및 물 (4.00 ml) 중의 2,2-디메틸-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴 (D76에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.720 mmol) 및 철 (402 mg, 7.20 mmol)의 용액을 밤새 20℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D77 (100 mg, 0.561 mmol, 78% 수율)을 오일로서 얻었다.

[0798] LCMS: 179 [M+H]⁺. t_R=0.934 mins. (LCMS 조건 2)

[0799] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 6.96 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.63 (br. s., 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 6H).

[0800] 설명 D78

[0801] 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판니트릴 (D78)



[0802]

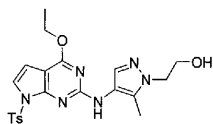
[0803] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.426 mmol), 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판니트릴 (D77에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.561 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (37.0 mg, 0.064 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (118 mg, 0.853 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (34.8 mg, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (25 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D78 (80 mg, 0.128 mmol, 30.0% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[0804] LCMS: 494 [M+H]⁺. t_R=1.613 mins. (LCMS 조건 2)

[0805] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (s, 1H), 7.78 - 7.95 (m, 2H), 7.22 - 7.37 (m, 4H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 2H), 3.98 - 4.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0806] 설명 D79

[0807] 2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-에탄올 (D79)



[0808]

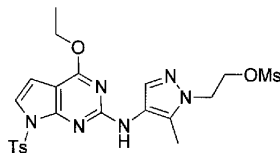
[0809] 1,4-디옥산 (16 ml) 및 물 (4 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (600 mg, 1.705 mmol), 2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올 (289 mg, 2.047 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음), 탄산칼륨 (707 mg, 5.12 mmol), X-Phos (122 mg, 0.256 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (139 mg, 0.171 mmol)의 용액을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D79 (500

mg, 0.931 mmol, 54.6% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0810] LCMS: 457 $[M+H]^+$. $t_R=1.464$ mins. (LCMS 조건 2)

[0811] 설명 D80

[0812] 2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-에틸 메탄술포네이트 (D80)



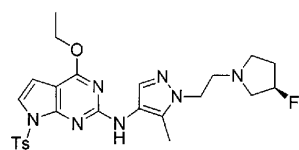
[0813]

[0814] DCM (10 ml) 중의 2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-에탄올 (D79에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 1.095 mmol) 및 DIPEA (212 mg, 1.643 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (125 mg, 1.095 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc (50 ml)를 첨가하고, aq. NaHCO₃로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D80 (550 mg, 1.029 mmol, 94% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0815] LCMS: 534 $[M+H]^+$. $t_R=1.531$ mins. (LCMS 조건 2)

[0816] 설명 D81

[0817] (R)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D81)



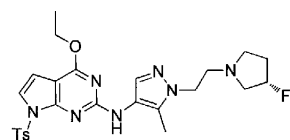
[0818]

[0819] 아세트니트릴 (3 ml) 중의 (R)-3-플루오로피롤리딘 (23.66 mg, 0.266 mmol), 2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-에틸 메탄술포네이트 (D80에 의하여 생성될 수 있음) (95 mg, 0.177 mmol)의 용액을 밤새 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D81 (50 mg, 0.087 mmol, 49.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0820] LCMS: 528 $[M+H]^+$. $t_R=1.578$ mins. (LCMS 조건 2)

[0821] 설명 D82

[0822] (S)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D82)



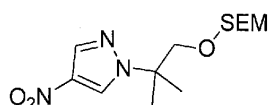
[0823]

[0824] 아세트니트릴 (4 ml) 중의 (S)-3-플루오로피롤리딘 (37.5 mg, 0.421 mmol), 2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-에틸 메탄술포네이트 (D80에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.281 mmol)의 용액을 밤새 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D82 (90 mg, 0.162 mmol, 57.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0825] LCMS: 528 $[M+H]^+$. $t_R=1.539$ mins. (LCMS 조건 2)

[0826] 설명 D83

[0827] 1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D83)



[0828]

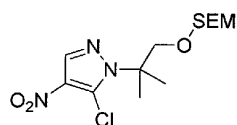
[0829] DMF (30 ml) 중의 2-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-올 (2 g, 10.80 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음) 및 수소화리튬 (0.864 g, 21.60 mmol)의 용액을 얼음-배쓰 내에서 30 분 동안 교반하였다. SEMCl (2.299 ml, 12.96 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 물 (100 ml)로 켄칭시키고, 디에틸 에테르 (50 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D83 (1.2 g, 3.61 mmol, 33.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0830] LCMS: 314 $[M+H]^+$. $t_R=2.09$ mins. (LCMS 조건 2)

[0831] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 2.55 (br. s., 1H), 1.60 (s, 6H), 0.79-0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0832] 설명 D84

[0833] 5-클로로-1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D84)



[0834]

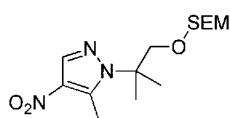
[0835] 질소 하에서 $-70^\circ C$ 에서 교반된 건조 THF (30 ml) 중의 1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D83에 의하여 생성될 수 있음) (1.2 g, 3.80 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (11.41 ml, 11.41 mmol, THF 중의 1M)의 용액을 20 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 30 분 동안 교반하였다. 피클로로에탄 (1.351 g, 5.71 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 $-78^\circ C$ 에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 aq NH_4Cl 로 켄칭시켰다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (2×100 ml)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D84 (1.2 g, 3.43 mmol, 90% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0836] LCMS: 322 $[M+H]^+$. $t_R=2.17$ mins. (LCMS 조건 2)

[0837] 1H NMR (400MHz, 클로로포름- d): δ 8.13 (s, 1H), 4.58-4.69 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.41-3.59 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 6H), 0.79-0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0838] 설명 D85

[0839] 5-메틸-1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D85)



[0840]

[0841] 1,4-디옥산 (2 ml) 및 물 (0.400 ml) 중의 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (0.897 g, 7.15 mmol), 5-클로로-1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D84에 의하여

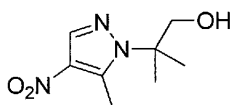
여 생성될 수 있음) (1.0 g, 2.86 mmol), 탄산나트륨 (0.909 g, 8.57 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.467 g, 0.572 mmol)의 용액을 두꺼운 벽을 갖는 유리 시험관 내에서 합하고, 90℃에서 40 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2×100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D85 (530 mg, 1.609 mmol, 56.3% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0842] LCMS: 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.14$ mins. (LCMS 조건 2)

[0843] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.06 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.34-3.56 (m, 2H), 2.71-2.95 (m, 3H), 1.72 (s, 6H), 0.79-0.95 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0844] 설명 D86

[0845] 2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-올 (D86)



[0846]

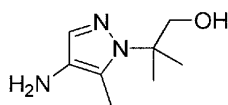
[0847] 5-메틸-1-(2-메틸-1-((2-(트리메틸실릴)-에톡시)-메톡시)프로판-2-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D85에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 1.518 mmol) 및 염화수소 (15 ml, 60.0 mmol, 물 중의 4M)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. pH=8이 될 때까지 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 처리하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (2×50 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D86 (270 mg, 1.355 mmol, 89% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0848] LCMS: 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.83$ mins. (LCMS 조건 2)

[0849] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.46-1.75 (m, 6H).

[0850] 설명 D87

[0851] 2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (D87)



[0852]

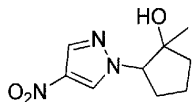
[0853] 메탄올 (30 ml) 중의 2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-올 (D86에 의하여 생성될 수 있음) (260 mg, 1.305 mmol) 및 Pd/C (290 mg, 2.73 mmol)의 용액을 수소 하에서 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D87 (200 mg, 1.064 mmol, 81% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0854] LCMS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.72$ mins. (LCMS 조건 2)

[0855] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.49 ppm (s, 6H).

[0856] 설명 D88

[0857] (±)-트랜스-1-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (D88)



[0858]

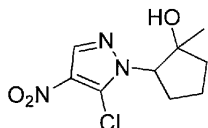
[0859] DMF (200 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (10 g, 88 mmol), 1-메틸-6-옥사비시클로-[3.1.0]-헥산 (13.02 g, 133 mmol) (PCT 국제 출원 WO2013055577에 의하여 생성될 수 있음) 및 K₂CO₃ (24.44 g, 177 mmol)의 용액을 밤새 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 얼음-물에 첨가한 후, EtOAc로 추출하였다. 그 후, 유기층을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D88 (4.0 g, 18.94 mmol, 21.41% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0860] LCMS: 212 [M+H]⁺. t_R=1.196 mins. (LCMS 조건 2)

[0861] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.20-8.23 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.47 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.19-1.25 (m, 2H).

[0862] 설명 D89

[0863] (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D89)



[0864]

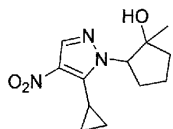
[0865] 건조 THF (100 ml) 중의 (±)-트랜스-1-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (D88에 의하여 생성될 수 있음) (6.5 g, 30.8 mmol)의 용액에 질소 하에서 -78℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (92 ml, 92 mmol, THF 중의 1M)을 15 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 건조 THF (100 ml) 중의 퍼클로로에탄 (18.21 g, 77 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 3 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 aq. NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D89 (5.0 g, 19.13 mmol, 62.2% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0866] LCMS: 246 [M+H]⁺. t_R=1.513 mins. (LCMS 조건 2)

[0867] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.19 (s, 1H), 4.77 (dd, J=5.6, 8.0 Hz, 1H), 2.33-2.49 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 3H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.02 (s, 3H).

[0868] 설명 D90

[0869] (±)-트랜스-2-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D90)



[0870]

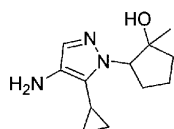
[0871] 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (2.000 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D89에 의하여 생성될 수 있음) (1.5 g, 6.11 mmol), 시클로프로필보론산 (0.524 g, 6.11 mmol), PdCl₂(dppf) (4.47 g, 6.11 mmol) 및 Na₂CO₃ (0.647 g, 6.11 mmol)의 용액을 75℃에서 질소 하에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=6:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D90 (600 mg, 2.388 mmol, 39.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0872] LCMS: 252 [M+H]⁺. t_R=1.540 mins. (LCMS 조건 2)

[0873] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.07 (s, 1H), 4.88-5.03 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 2H), 1.87-2.04 (m, 3H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.63-0.69 (m, 2H), 0.56 (qd, J=2.8, 5.6 Hz, 2H).

[0874] 설명 D91

[0875] (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로헥탄올 (D91)



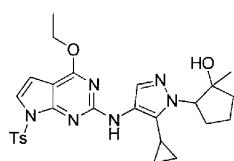
[0876]

[0877] 메탄올 (20 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로헥탄올 (D90에 의하여 생성될 수 있음) (550 mg, 2.189 mmol) 및 Pd/C (116 mg, 0.109 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D91 (400 mg, 1.808 mmol, 83% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0878] LCMS: 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.184$ mins. (LCMS 조건 2)

[0879] 설명 D92

[0880] (±)-트랜스-2-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로헥탄올 (D92)



[0881]

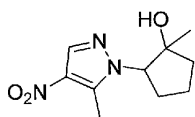
[0882] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (700 mg, 1.990 mmol), (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로헥탄올 (D91에 의하여 생성될 수 있음) (440 mg, 1.990 mmol), 탄산칼륨 (550 mg, 3.98 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (173 mg, 0.298 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (162 mg, 0.199 mmol)의 용액을 90℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 ml)로 희석하고, 물 (20 ml)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=6:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D92 (300 mg, 0.498 mmol, 25.01% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0883] LCMS: 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.822$ mins. (LCMS 조건 2)

[0884] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 6.45 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J=7.11 Hz, 2H), 2.34-2.53 (m, 5H), 1.88-2.13 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 5H), 0.83-0.91 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H).

[0885] 설명 D93

[0886] (±)-트랜스-1-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥탄올 (D93)



[0887]

[0888] 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (2.000 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로헥탄올 (D89에 의하여 생성될 수 있음) (1.5 g, 6.11 mmol), 메틸보론산 (0.366 g, 6.11 mmol), PdCl₂(dppf)

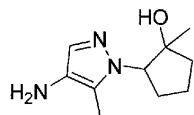
(0.48 g, 0.611 mmol) 및 Na_2CO_3 (0.647 g, 6.11 mmol)의 용액을 75℃에서 질소 하에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=6:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D93 (500 mg, 2.064 mmol, 33.8% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0889] LCMS: 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.121$ mins. (LCMS 조건 2)

[0890] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.10 (s, 1H), 4.52 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 1H), 1.75-2.05 (m, 4H), 0.98 (s, 3H).

[0891] 설명 D94

[0892] (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D94)



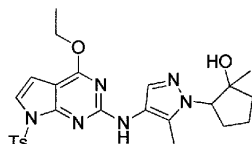
[0893]

[0894] 메탄올 (20 ml) 중의 (±)-트랜스-1-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D93) (500 mg, 2.220 mmol) 및 Pd/C (118 mg, 0.111 mmol)의 혼합물을 밤새 20℃에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D94 (350 mg, 1.792 mmol, 81% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0895] LCMS: 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.056$ mins. (LCMS 조건 2)

[0896] 설명 D95

[0897] (±)-트랜스-2-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D95)



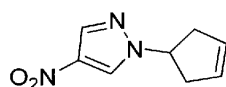
[0898]

[0899] 1,4-디옥산 (2.0 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (650 mg, 1.848 mmol), (±)-트랜스-2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D94에 의하여 생성될 수 있음) (350 mg, 1.792 mmol), 탄산칼륨 (511 mg, 3.70 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (160 mg, 0.277 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0.185 mmol)의 용액을 90℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 ml)로 희석하고, 물 (20 ml)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=6:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D95 (300 mg, 0.505 mmol, 27.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0900] LCMS: 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.767$ mins. (LCMS 조건 2)

[0901] 설명 D96

[0902] 1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D96)



[0903]

[0904] DMF (20 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (750 mg, 6.63 mmol), 시클로펜트-3-엔-1-일 메탄술포네이트 (1,614 mg, 9.95 mmol) 및 K₂CO₃ (1,375 mg, 9.95 mmol)의 용액을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EA로 2회 추출하였다. 그 후, 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D96 (1.20 g, 6.54 mmol, 99% 수율)을 황색 오일로서

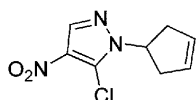
얻었다.

[0905] LCMS: 180 $[M+H]^+$. $t_R=2.750$ mins. (LCMS 조건 2)

[0906] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.80 - 5.88 (m, 2H), 5.05 (tt, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.93 - 3.10 (m, 2H), 2.62 - 2.84 (m, 2H).

[0907] 설명 D97

[0908] 5-클로로-1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D97)



[0909]

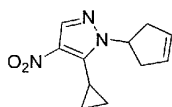
[0910] THF (20 ml) 중의 1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D96에 의하여 생성될 수 있음) (750 mg, 4.19 mmol)의 용액에 LHMDs (THF 중의 1M) (9 ml, 9.00 mmol)를 -78°C에서 질소 하에서 첨가하였다. -78°C에서 30 분 동안 교반한 후, THF (20 ml) 중의 퍼클로로에탄 (1486 mg, 6.28 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 -78°C에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (50 ml)으로 키텅시키고, EA로 2회 추출하였다. 그 후, 합한 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D97 (704 mg, 3.06 mmol, 73.2% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0911] LCMS: 214 $[M+H]^+$. $t_R=3.226$ mins. (LCMS 조건 2)

[0912] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (s, 1H), 5.65 - 5.78 (m, 2H), 5.10 - 5.24 (m, 1H), 2.71 - 2.94 (m, 4H).

[0913] 설명 D98

[0914] 1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸 (D98)



[0915]

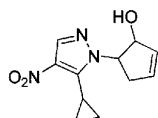
[0916] 1,4-디옥산 (10 ml) 및 물 (1.00 ml) 중의 5-클로로-1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D97에 의하여 생성될 수 있음) (500 mg, 2.341 mmol), 시클로프로필보론산 (503 mg, 5.85 mmol), 탄산나트륨 (744 mg, 7.02 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (96 mg, 0.117 mmol)의 용액을 질소 하에서 90°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D98 (386 mg, 1.673 mmol, 71.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0917] LCMS: 220 $[M+H]^+$. $t_R=3.313$ mins. (LCMS 조건 2)

[0918] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H), 5.77 - 5.88 (m, 2H), 5.39 - 5.53 (m, 1H), 2.74 - 3.02 (m, 4H), 1.88 (tt, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.34 (m, 2H), 0.77 - 0.92 (m, 2H).

[0919] 설명 D99

[0920] (±)-트랜스-5-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜트-2-엔올 (D99)



[0921]

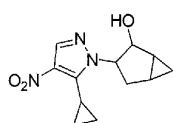
[0922] 1,4-디옥산 (9 ml), 물 (0.2 ml) 및 피리딘 (0.02 ml) 중의 1-(시클로펜트-3-엔-1-일)-5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸 (D98에 의하여 생성될 수 있음) (385 mg, 1.756 mmol) 및 이산화셀레늄 (585 mg, 5.27 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D99 (91 mg, 0.371 mmol, 21.15% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0923] LCMS: 236 [M+H]⁺. t_R=2.418 mins. (LCMS 조건 2)

[0924] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H), 5.73 - 5.98 (m, 2H), 5.19 (br. s., 1H), 5.10 (dt, J = 5.59, 8.38 Hz, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.79 (m, 1H), 1.85 (tt, J = 5.53, 8.53 Hz, 1H), 1.16 - 1.27 (m, 4H).

[0925] 설명 D100

[0926] (±)-트랜스-3-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)비사이클-[3.1.0]-헥산-2-올 (D100)



[0927]

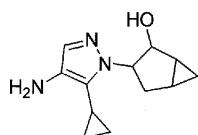
[0928] DCM (5 ml) 중의 (±)-트랜스-5-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜트-2-엔올 (D99에 의하여 생성될 수 있음) (85 mg, 0.361 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 디에틸아연 (헵탄 중의 1M) (1.807 ml, 1.807 mmol)을 적가하였다. 15 분 후, 혼합물을 디요오도메탄 (0.292 ml, 3.61 mmol)으로 0℃에서 적가하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액 (10 ml)으로 퀀칭시킨 후, DCM으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D100 (45 mg, 0.181 mmol, 50.0% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0929] LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=2.559 mins. (LCMS 조건 2)

[0930] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (s, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.44 (dt, J = 7.64, 10.15 Hz, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 7.70, 12.59 Hz, 1H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.60 (td, J = 4.03, 7.27 Hz, 1H), 1.43 - 1.50 (m, 1H), 1.18 (d, 2H), 0.85 - 0.95 (m, 1H), 0.62 - 0.70 (m, 2H), 0.52 - 0.61 (m, 1H).

[0931] 설명 D101

[0932] (±)-트랜스-3-(4-아미노-5-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)비사이클-[3.1.0]-헥산-2-올 (D101)



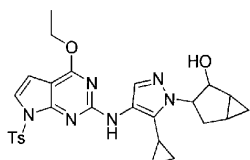
[0933]

[0934] 메탄올 (10 ml) 중의 (±)-트랜스-3-(5-시클로프로필-4-니트로-1H-피라졸-1-일)비사이클-[3.1.0]-헥산-2-올 (D100에 의하여 생성될 수 있음) (45 mg, 0.181 mmol) 및 Pd/C (19.21 mg, 0.018 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D101 (37.3 mg, 0.170 mmol, 94% 수율)을 황색 오일로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 사용하였다.

[0935] LCMS: 220 [M+H]⁺. t_R=1.359 mins. (LCMS 조건 2)

[0936] 설명 D102

[0937] (±)-트랜스-3-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)비사이클-[3.1.0]-헥산-2-올 (D102)



[0938]

[0939]

1,4-디옥산 (10 ml) 및 물 (1 ml) 중의 (±)-트랜스-3-(4-아미노-5-시클로프로필-1H-피라졸-1-일)비사이클-[3.1.0]-헥산-2-올 (D101에 의하여 생성될 수 있음) (34 mg, 0.155 mmol), 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (65.5 mg, 0.186 mmol), 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (3.70 mg, 7.75 μmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (6.33 mg, 7.75 μmol) 및 탄산칼륨 (64.3 mg, 0.465 mmol)의 용액을 100℃에서 마이크로파 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 직접 농축 건조시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D102 (40 mg, 0.071 mmol, 45.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0940]

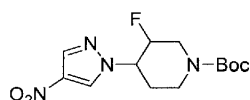
LCMS: 535 [M+H]⁺. t_R=3.075 mins. (LCMS 조건 2)

[0941]

설명 D103

[0942]

tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D103)



[0943]

[0944]

DMF (25.0 ml) 중의 tert-부틸 3-플루오로-4-((메틸술포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (14.93 g, 50.2 mmol) (PCT 국제 출원 2012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 용액에 K₂CO₃ (13.88 g, 100mmol) 및 4-니트로-1H-피라졸 (5.68 g, 50.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D103 (10.0 g, 31.2 mmol, 62.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0945]

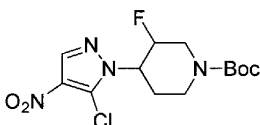
LCMS: 259.1 [M-56+H]⁺. t_R=1.45 mins. (LCMS 조건 2)

[0946]

설명 D104

[0947]

tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D104)



[0948]

[0949]

건조 THF (50.0 ml) 중의 tert-부틸-3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D103에 의하여 생성될 수 있음) (10.0 g, 31.8 mmol)의 용액에 질소 하에서 -70℃에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (127 ml, 127 mmol, THF 중의 1M)를 15 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 적가하였다. 건조 THF (50.0 ml) 중의 피클로로에탄 (22.60 g, 95 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 aq NH₄Cl로 켄칭시키고, EtOAc (2×100 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D104 (6.0 g, 15.31 mmol, 48.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0950]

LCMS: 293 [M-56+H]⁺. t_R=1.55 mins. (LCMS 조건 2)

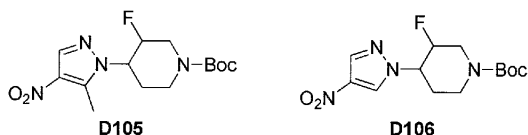
[0951]

설명 D105 및 106

[0952]

tert-부틸 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D105)

[0953] tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D106)



[0954]

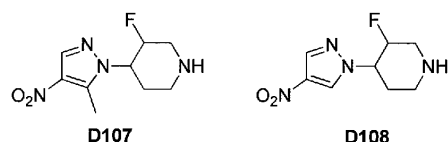
[0955] 1,4-디옥산 (30 ml) 및 물 (3.0 ml) 중의 메틸보론산 (3.09 g, 51.6 mmol), tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D104에 의하여 생성될 수 있음) (D105 및 D106 함께, 6.0 g, 17.20 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.405 g, 1.720 mmol) 및 탄산나트륨 (5.47 g, 51.6 mmol)의 용액을 두꺼운 벽을 갖는 유리 시험관 내에서 합하고, 밤새 75°C에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D105 및 D106의 혼합물 (2.0 g, 6.09 mmol, 35.4% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0956] D105: LCMS: 273.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$. $t_R=1.53$ mins. (LCMS 조건 2)

[0957] 설명 D107 및 D108

[0958] 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D107)

[0959] 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D108)



[0960]

[0961] DCM (50 ml) 중의 tert-부틸 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D105에 의하여 생성될 수 있음) 및 tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D106에 의하여 생성될 수 있음) (D105 및 D106 함께, 6.0 g, 18.27 mmol)의 용액에 TFA (14.08 ml, 183 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. NaHCO_3 로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D107 및 D108의 혼합물 (4.0 g, 17.53mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

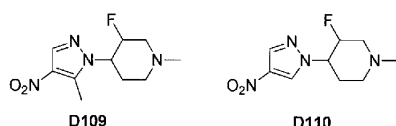
[0962] D107: LCMS: 229.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.11$ mins. (LCMS 조건 2)

[0963] D108: LCMS: 215. $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.04$ mins. (LCMS 조건 2)

[0964] 설명 D109 및 D110

[0965] 3-플루오로-1-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D109)

[0966] 3-플루오로-1-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D110)



[0967]

[0968] 메탄올 (5.0 ml) 중의 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D107에 의하여 생성될 수 있음) 및 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D108에 의하여 생성될 수 있음) (D107 및 D108 함께, 4.0 g, 17.53 mmol) 및 포름알데히드 (1.579 g, 52.6 mmol)의 용액에 AcOH (0.100 ml, 1.753 mmol)를 첨가하였다. 반응을 65°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡

시보로하이드리드 (3.71 g, 17.53 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 키텔시키고, DCM 및 MeOH의 혼합 용매 (10:1, 20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D109 및 D110 (3.0 g, 12.38 mmol, 70.7% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

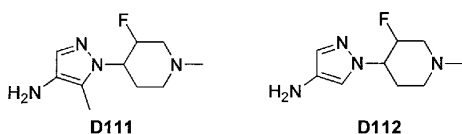
[0969] D109: LCMS: 243.1 [M+H]⁺. t_R=1.47 mins. (LCMS 조건 2)

[0970] D110: LCMS: 229 [M+H]⁺. t_R=1.41 mins. (LCMS 조건 2)

[0971] 설명 D111 및 D112

[0972] 1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D111)

[0973] 1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D112)



[0974]

[0975] 에탄올 (10.0 ml) 및 물 (10.0 ml) 중의 3-플루오로-1-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D109에 의하여 생성될 수 있음) 및 3-플루오로-1-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D110에 의하여 생성될 수 있음) (D109 및 D110 함께, 3.0 g, 12.38 mmol)의 용액에 철 (1.383 g, 24.77 mmol) 및 염화암모늄 (0.331 g, 6.19 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, EtOH (10 ml×3)로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D111 및 D112의 혼합물 (1.5 g, 7.07 mmol, 57.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

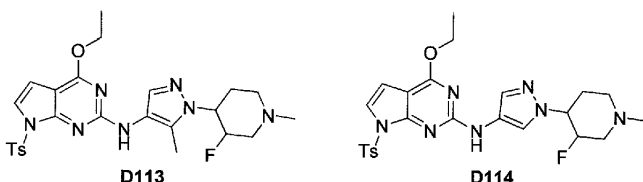
[0976] D111: LCMS: 213.1 [M+H]⁺. t_R=0.94 mins. (LCMS 조건 2)

[0977] D112: LCMS: 199.2 [M+H]⁺. t_R=0.67 mins. (LCMS 조건 2)

[0978] 설명 D113 및 D114

[0979] 4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D113)

[0980] 4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D114)



[0981]

[0982] 1,4-디옥산 (1.50 ml) 및 물 (0.20 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 (D2에 의하여 생성될 수 있음) (180 mg, 0.512 mmol), 1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D111에 의하여 생성될 수 있음) 및 1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D112에 의하여 생성될 수 있음) (D111 및 D112 함께, 108 mg, 0.512 mmol), K₂CO₃ (212 mg, 1.535 mmol), X-Phos (73.2 mg, 0.153 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (84 mg, 0.102 mmol)의 용액을 질소 하에서 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제

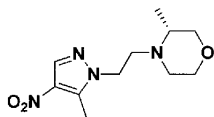
하여 표제 화합물 D113 및 D114의 혼합물 (250 mg, 0.256 mmol, 50.1% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0983] D113: LCMS: 528.3 $[M+H]^+$. $t_R=1.57$ mins. (LCMS 조건 2)

[0984] D114: LCMS: 514 $[M+H]^+$. $t_R=1.57$ mins. (LCMS 조건 2)

[0985] 설명 D115

[0986] (R)-3-메틸-4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 (D115)



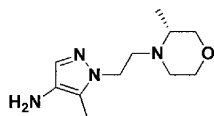
[0987]

[0988] DMF (10 ml) 중의 D15 (125 mg, 0.502 mmol)의 용액에 (R)-3-메틸모르폴린 (50.7 mg, 0.502 mmol) 및 K_2CO_3 (208 mg, 1.505 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml \times 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D115 (80.0 mg, 0.315 mmol, 62.7% 수율)를 얻었다.

[0989] LCMS: 255 $[M+H]^+$. $t_R=1.13$ mins. (LCMS 조건 2)

[0990] 설명 D116

[0991] (R)-5-메틸-1-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D116)

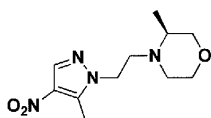


[0992]

[0993] 메탄올 (20 ml) 중의 D115 (80.0 mg, 0.315 mmol) 및 Pd/C (84 mg, 0.079 mmol)의 용액을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 패드를 EtOH (10 ml \times 3)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D116 (60 mg, 0.267 mmol, 85% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0994] 설명 D117

[0995] (S)-3-메틸-4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 (D117)



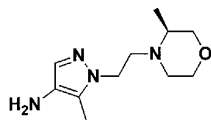
[0996]

[0997] 아세토니트릴 (10 ml) 중의 D15 (120 mg, 0.481 mmol)의 용액에 (S)-3-메틸모르폴린 (80 mg, 0.791 mmol) 및 K_2CO_3 (328 mg, 2.373 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 80 $^{\circ}C$ 에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D117 (90 mg, 0.354 mmol, 44.7% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[0998] LCMS: 255 $[M+H]^+$. $t_R=1.21$ mins. (LCMS 조건 2)

[0999] 설명 D118

[1000] (S)-5-메틸-1-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D118)

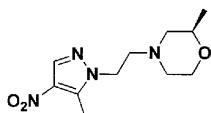


[1001]

[1002] 메탄올 (20 ml) 중의 D117 (90 mg, 0.354 mmol) 및 Pd/C (50 mg, 0.047 mmol)의 용액을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 D118 (60 mg, 0.118 mmol, 33.3% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1003] 설명 D119

[1004] (R)-2-메틸-4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 (D119)



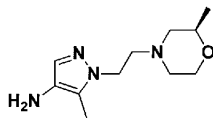
[1005]

[1006] DMF (10 ml) 중의 D15 (200 mg, 0.80 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸모르폴린 (97 mg, 0.963 mmol) 및 K₂CO₃ (333 mg, 2.407 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D119 (180 mg, 0.708 mmol, 88% 수율)를 얻었다.

[1007] LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.19 mins. (LCMS 조건 2)

[1008] 설명 D120

[1009] (R)-5-메틸-1-(2-(2-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D120)



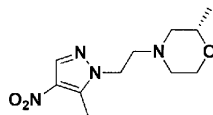
[1010]

[1011] 메탄올 (10 ml) 중의 D119 (180 mg, 0.708 mmol) 및 Pd/C (18.83 mg, 0.018 mmol)의 용액을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 패드를 EtOH (10 ml×3)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D120 (120 mg, 0.535 mmol, 76% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1012] LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R=0.89 mins. (LCMS 조건 2)

[1013] 설명 D121

[1014] (S)-2-메틸-4-(2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 (D121)



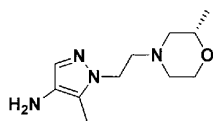
[1015]

[1016] DMF (5 ml) 중의 D15 (240 mg, 0.963 mmol)의 용액에 (S)-2-메틸모르폴린 (146 mg, 1.444 mmol) 및 K₂CO₃ (200 mg, 1.444 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D121 (140 mg, 0.551 mmol, 57.2% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1017] LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.20 mins. (LCMS 조건 2)

[1018] 설명 D122

[1019] (S)-5-메틸-1-(2-(2-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-아민 (D122)



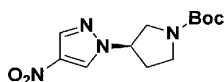
[1020]

[1021] 메탄올 (20 ml) 중의 D121 (200 mg, 0.787 mmol) 및 Pd/C (50 mg, 0.047 mmol)의 용액을 수소 하에서 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 D122 (120 mg, 0.118 mmol, 14.96% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1022] LCMS: 225 $[M+H]^+$. $t_R=0.93$ mins. (LCMS 조건 2)

[1023] 설명 D123

[1024] (R)-tert-부틸 3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D123)



[1025]

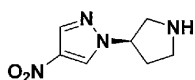
[1026] THF (60 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (1 g, 8.84 mmol), 트리페닐포스핀 (2.78 g, 10.61 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.656 g, 8.84 mmol)의 용액에 DIAD (2.264 ml, 11.50 mmol)를 0°C에서 질소 하에서 적가하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D123 (2.31 g, 8.18 mmol, 93% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1027] LCMS: 227 $[M-t-Bu+H]^+$. $t_R=3.136$ mins. (LCMS 조건 1)

[1028] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.46-3.98 (m, 5H), 2.34- 2.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1029] 설명 D124

[1030] (R)-4-니트로-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸 (D124)



[1031]

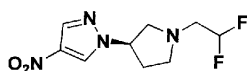
[1032] DCM (50 ml) 중의 D123 (2.31 g, 8.18 mmol) 및 TFA (12.61 ml, 164 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 2N NaOH 용액으로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D124 (1.39 g, 7.63 mmol, 93% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1033] LCMS: 183 $[M+H]^+$. $t_R=0.58$ mins. (LCMS 조건 1)

[1034] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 3.16 - 3.39 (m, 3H), 2.92 - 3.09 (m, 1H), 2.31 - 2.48 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H).

[1035] 설명 D125

[1036] (R)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D125)



[1037]

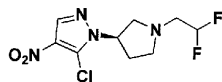
[1038] DMF (20 ml) 중의 D124 (1.39 g, 7.63 mmol), 2,2-디플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2.343 g, 9.92 mmol)

및 K_2CO_3 (3.16 g, 22.89 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D125 (1.508 g, 4.53 mmol, 59.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1039] LCMS: 247 $[M+H]^+$. $t_R=1.14$ mins. (LCMS 조건 1)

[1040] 설명 D126

[1041] (R)-5-클로로-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D126)



[1042]

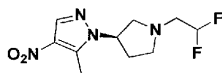
[1043] THF (25 ml) 중의 D121 (1.500 g, 4.51 mmol)의 용액에 LHMS (THF 중의 1M, 9.02 ml, 9.02 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (25 ml) 중의 퍼클로로에탄 (1.601 g, 6.76 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (100 ml)으로 켄칭시키고, EA로 2회 추출하였다. 그 후, 합한 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D126 (492 mg, 1.753 mmol, 38.9% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1044] LCMS: 281 $[M+H]^+$. $t_R=1.526$ mins. (LCMS 조건 1)

[1045] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 5.68-6.16 (m, 1H), 5.04-5.22 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.85-3.10 (m, 5H), 2.19-2.56 (m, 2H).

[1046] 설명 D127

[1047] (R)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D127)



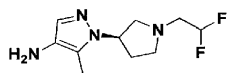
[1048]

[1049] 1,4-디옥산 (10 ml) 및 물 (1 ml) 중의 D126 (265 mg, 0.944 mmol), 메틸보론산 (0.329 ml, 4.72 mmol), Na_2CO_3 (300 mg, 2.83 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (77 mg, 0.094 mmol)의 용액을 질소 하에서 120℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 EA로 희석하고, 물로 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D127 (223 mg, 0.591 mmol, 62.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1050] LCMS: 261 $[M+H]^+$. $t_R=1.500$ mins. (LCMS 조건 1)

[1051] 설명 D128

[1052] (R)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D128)



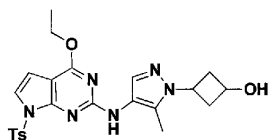
[1053]

[1054] 메탄올 (20 ml) 중의 D127 (223 mg, 0.591 mmol) 및 Pd/C (6.29 mg, 0.059 mmol)의 용액을 수소 하에서 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 증발시켜 미정제 생성물 D128 (186.2 mg, 0.518 mmol, 88% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1055] LCMS: 231 $[M+H]^+$. $t_R=2.390$ mins. (LCMS 조건 1)

[1056] 설명 D129

[1057] 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄올 (D129)



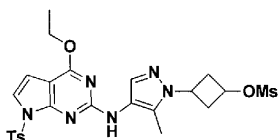
[1058]

[1059] 1,4-디옥산 (0.8 ml) 및 물 (0.2 ml) 중의 D2 (315 mg, 0.895 mmol), D62 (180 mg, 1.074 mmol), K₂CO₃ (371 mg, 2.69 mmol), X-phos (64.0 mg, 0.134 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (73.1 mg, 0.090 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D129 (311 mg, 0.580 mmol, 64.8% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1060] LCMS: 483 [M+H]⁺. t_R=1.48 mins. (LCMS 조건 2)

[1061] 설명 D130

[1062] 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부틸 메탄술포네이트 (D130)



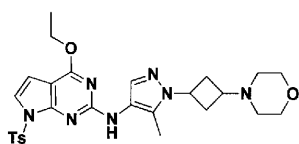
[1063]

[1064] 메탄올 (20 ml) 중의 D129 (311 mg, 0.644 mmol)의 용액에 DIPEA (0.113 ml, 0.644 mmol) 및 MsCl (0.050 ml, 0.644 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D130 (360 mg, 0.424 mmol, 65.8% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1065] LCMS: 561 [M+H]⁺. t_R=1.568 mins. (LCMS 조건 2)

[1066] 설명 D131

[1067] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-모르폴리노시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D131)



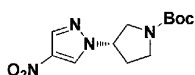
[1068]

[1069] 아세트니트릴 (12 ml) 중의 D130 (360 mg, 0.642 mmol)의 용액에 모르폴린 (0.839 ml, 9.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 마이크로파 하에서 교반한 후, EA를 사용하여 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D131 (200 mg, 0.337 mmol, 52.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1070] LCMS: 552 [M+H]⁺. t_R=1.549 mins. (LCMS 조건 2)

[1071] 설명 D132

[1072] (S)-tert-부틸 3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (D132)



[1073]

[1074] THF (50 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (1 g, 8.84 mmol), 트리페닐포스핀 (2.78 g, 10.61 mmol) 및 (R)-tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.656 g, 8.84 mmol)의 용액에 DIAD (2.264 ml, 11.50 mmol)

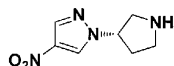
1)를 0℃에서 질소 하에서 적가하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D132 (2.23 g, 7.90 mmol, 89% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1075] LCMS: 227 $[M-t-Bu+H]^+$. $t_R=2.295$ mins. (LCMS 조건 1)

[1076] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.50-3.94 (m, 5H), 2.43 (d, J=6.36 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1077] 설명 D133

[1078] (S)-4-니트로-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸 (D133)



[1079]

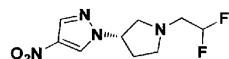
[1080] DCM (100 ml) 중의 D132 (2.23 g, 7.90 mmol) 및 TFA (12.17 ml, 158 mmol)의 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세정하였다. 그 후, 물 층에 2N NaOH 용액을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D133 (1.39 g, 7.63 mmol, 97% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1081] LCMS: 183 $[M+H]^+$. $t_R=0.60$ mins. (LCMS 조건 1)

[1082] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.99 (dt, J = 6.14, 12.41 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 3.19 - 3.45 (m, 3H), 2.89 - 3.13 (m, 1H), 2.31 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 2.27 (m, 1H).

[1083] 설명 D134

[1084] (S)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D134)



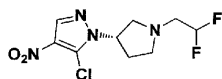
[1085]

[1086] DMF (20 ml) 중의 D133 (1.39 g, 7.63 mmol), 2,2-디플루오로에틸4-메틸벤젠설포네이트 (2.343 g, 9.92 mmol) 및 K_2CO_3 (3.16 g, 22.89 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D134 (1.54 g, 5.07 mmol, 66.4% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1087] LCMS: 247 $[M+H]^+$. $t_R=0.954$ mins. (LCMS 조건 1)

[1088] 설명 D135

[1089] (S)-5-클로로-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D135)



[1090]

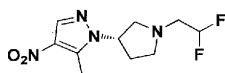
[1091] THF (25 ml) 중의 D134 (1.64 g, 6.66 mmol)의 용액에 LHMDs (THF 중의 1M, 13.32 ml, 13.32 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (25 ml) 중의 피클로로에탄 (1.892 g, 7.99 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (100 ml)으로 킨칭시키고, EA로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D135 (552 mg, 1.790 mmol, 26.9% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1092] LCMS: 281 $[M+H]^+$. $t_R=1.526$ mins. (LCMS 조건 1)

[1093] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 5.73-6.10 (m, 1H), 5.05-5.17 (m, 1H), 3.28 (t, J=8.80 Hz, 1H), 2.91-3.07 (m, 5H), 2.29-2.49 (m, 2H).

[1094] 설명 D136

[1095] (S)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D136)



[1096]

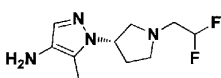
[1097] 1,4-디옥산 (10 ml) 및 물 (1 ml) 중의 D130 (552 mg, 1.967 mmol), 메틸보론산 (0.821 ml, 11.80 mmol), K_2CO_3 (1087 mg, 7.87 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (161 mg, 0.197 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D136 (287 mg, 1.079 mmol, 54.8% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1098] LCMS: 261 $[M+H]^+$. $t_R=1.436$ mins. (LCMS 조건 1)

[1099] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.12 (s, 1H), 5.67-6.15 (m, 1H), 4.82-4.98 (m, 1H), 3.26 (t, J=8.68 Hz, 1H), 2.86-3.08 (m, 5H), 2.69 (s, 3H), 2.19-2.49 (m, 2H).

[1100] 설명 D137

[1101] (S)-1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D137)



[1102]

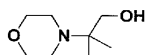
[1103] 메탄올 (20 ml) 중의 D136 (287 mg, 1.103 mmol) 및 Pd/C (117 mg, 0.110 mmol)의 용액을 수소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D137 (176 mg, 0.746 mmol, 67.6% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1104] LCMS: 231 $[M+H]^+$. $t_R=2.384$ mins. (LCMS 조건 1)

[1105] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.20 (s, 1H), 5.66-6.12 (m, 1H), 4.75 (td, J=7.2, 14.61 Hz, 1H), 3.21 (t, J=8.44 Hz, 1H), 2.83-3.06 (m, 5H), 2.67 (br. s., 2H), 2.27-2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

[1106] 설명 D138

[1107] 2-메틸-2-모르폴리노프로판-1-올 (D138)



[1108]

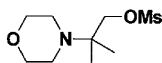
[1109] THF (30 ml) 중의 에틸 2-메틸-2-모르폴리노프로판노에이트 (3.8 g, 18.88 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (2.87 g, 76 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 25°C에서 교반하였다. 반응을 물 및 10% NaOH 용액으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 패드를 THF (10 ml)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:2)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D138 (2.5 g, 15.70 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[1110] LCMS: 160 $[M+H]^+$. $t_R=0.70$ mins. (LCMS 조건 2)

[1111] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 3.72 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.03 (s, 6H).

[1112] 설명 D139

[1113] 2-메틸-2-모르폴리노프로필 메탄술포네이트 (D139)

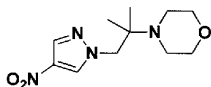


[1114]

[1115] DCM (10 ml) 중의 D138 (2.2 g, 13.82 mmol) 및 DIPEA (4.83 ml, 27.6 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (1.283 ml, 16.58 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D139 (3.28 g, 13.82 mmol, 100% 수율)를 얻었다.

[1116] 설명 D140

[1117] 4-(2-메틸-1-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D140)



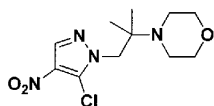
[1118]

[1119] DMF (10 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (1.560 g, 13.80 mmol) 및 D139 (3.27 g, 13.80 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (5.72 g, 41.4 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제 물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D140 (1.50 g, 5.90 mmol, 42.7% 수율)을 얻었다.

[1120] LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.19 mins. (LCMS 조건 2)

[1121] 설명 D141

[1122] 4-(1-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-일)모르폴린 (D141)



[1123]

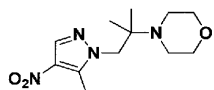
[1124] THF(100 ml) 중의 D140 (1.50 g, 5.90 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 23.60 ml, 23.60 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (100 ml) 중의 퍼클로로에탄 (4.19 g, 17.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 켄칭시켰다. 혼합물을 EA (100 ml×2)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D141 (1.1 g, 3.15 mmol, 53.4% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1125] LCMS: 289 [M+H]⁺. t_R=1.34 mins. (LCMS 조건 2)

[1126] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 1.11 (s, 6H).

[1127] 설명 D142

[1128] 4-(2-메틸-1-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D142)



[1129]

[1130] 1,4-디옥산 (3 ml) 및 물 (0.3 ml) 중의 D141 (1.1 g, 3.81 mmol), 메틸보론산 (0.684 g, 11.43 mmol), Na₂CO₃

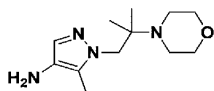
(1.211 g, 11.43 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.311 g, 0.381 mmol)의 용액을 80℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D142 (800 mg, 2.83 mmol, 74.3% 수율)를 얻었다.

[1131] LCMS: 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.10$ mins. (LCMS 조건 2)

[1132] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.07 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.06 (s, 6H).

[1133] 설명 D143

[1134] 4-(2-메틸-1-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D143)



[1135]

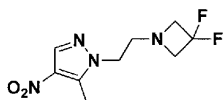
[1136] 메탄올 (10 ml) 중의 D142 (800 mg, 2.98 mmol) 및 Pd/C (79 mg, 0.075 mmol)의 용액을 밤새 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D143 (600 mg, 2.439 mmol, 82% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1137] LCMS: 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.75$ mins. (LCMS 조건 2)

[1138] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.15 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.63 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).

[1139] 설명 D144

[1140] 1-(2-(3,3-디플루오로아세트딘-1-일)에틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D144)

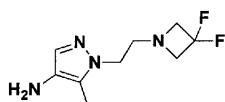


[1141]

[1142] DMF (8 ml) 중의 D15 (40.2 mg, 0.161 mmol)의 용액에 3,3-디플루오로아세트딘 (10 mg, 0.107 mmol) 및 K_2CO_3 (44.5 mg, 0.322 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 D144를 얻었다.

[1143] 설명 D145

[1144] 1-(2-(3,3-디플루오로아세트딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D145)

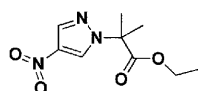


[1145]

[1146] 메탄올 (20 ml) 중의 D144 (20 mg, 0.081 mmol) 및 Pd/C (10 mg, 9.40 μmol)의 용액을 밤새 H_2 (과잉) 하에서 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D145를 얻었다.

[1147] 설명 D146

[1148] 에틸 2-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판노에이트 (D146)



[1149]

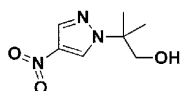
[1150] DMF (100 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (10.0 g, 8.85 mmol), 에틸 2-브로모-2-메틸프로판노에이트 (20.7 g,

10.6 mmol) 및 K_2CO_3 (24.4 g, 177 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 ml)로 희석한 후, 염수 (100 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=15:1 내지 8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D146 (16.7 g, 83% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1151] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1152] 설명 D147

[1153] 2-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-1-올 (D147)



[1154]

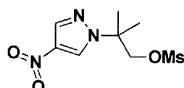
[1155] THF (50 ml) 및 물 (3 ml) 중의 D146 (17.0 g, 74.8 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (5.66 g, 150 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. $NaHCO_3$ 로 킨칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH₃OH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D147 (10.0 g, 54.0 mmol, 72.2% 수율)을 얻었다.

[1156] LCMS: 186 $[M+H]^+$. t_R =1.12 mins. (LCMS 조건 2)

[1157] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.09 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H).

[1158] 설명 D148

[1159] 2-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로필 메탄술포네이트 (D148)



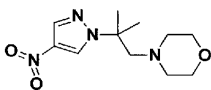
[1160]

[1161] DCM (100 ml) 중의 D147 (5 g, 27.0 mmol) 및 DIPEA (9.43 ml, 54.0 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM (10 ml) 중의 $MsCl$ (2.95 ml, 37.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM (100 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D148 (6.2 g, 21.90 mmol, 81% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1162] LCMS: 264 $[M+H]^+$. t_R =1.52 mins. (LCMS 조건 2)

[1163] 설명 D149

[1164] 4-(2-메틸-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로필)모르폴린 (D149)



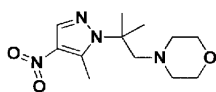
[1165]

[1166] D148 (6.2 g, 23.55 mmol) 및 모르폴린 (30 ml, 23.55 mmol)의 혼합물을 135℃에서 7 일 동안 교반하였다. 그 후, 물 (150 ml)을 첨가하고, 수성상을 EA (100 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (50 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D149 (3.7 g, 14.55 mmol, 61.8% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1167] LCMS: 255 $[M+H]^+$. $t_R=1.35$ mins. (LCMS 조건 2)

[1168] 설명 D150

[1169] 4-(2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로필)모르폴린 (D150)



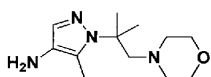
[1170]

[1171] THF (100 ml) 중의 D149 (1 g, 3.93 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M) (1.974 g, 11.80 mmol)를 -70℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -70℃에서 30 분 동안 교반한 후, 요오도메탄 (1.675 g, 11.80 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 반응을 aq. NH_4Cl 로 킨칭시켰다. 그 후, 혼합물을 EA로 추출하고, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 D150 (100 mg, 0.373 mmol, 9.48% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1172] LCMS: 269 $[M+H]^+$. $t_R=1.38$ mins. (LCMS 조건 2)

[1173] 설명 D151

[1174] 5-메틸-1-(2-메틸-1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-피라졸-4-아민 (D151)



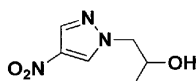
[1175]

[1176] 메탄올 (30 ml) 중의 D150 (100 mg, 0.373 mmol) 및 Pd/C (70 mg, 0.658 mmol)의 용액을 밤새 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D151 (70 mg, 0.294 mmol, 79% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1177] LCMS: 239 $[M+H]^+$. $t_R=1.43$ mins. (LCMS 조건 2)

[1178] 설명 D152

[1179] (±)-1-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올 (D152)



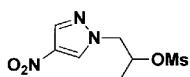
[1180]

[1181] DMF (50 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (5 g, 44.2 mmol) 및 2-메틸옥시란 (5.14 g, 88 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (18.73 g, 57.5 mmol)을 첨가하였다. 반응을 80℃에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (100 ml)을 첨가하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D152 (6 g, 23.14 mmol, 52.3% 수율)를 오일로서 얻었다.

[1182] LCMS: 172 $[M+H]^+$. $t_R=0.846$ mins. (LCMS 조건 2)

[1183] 설명 D153

[1184] (±)-1-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일 메탄술포네이트 (D153)



[1185]

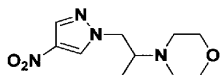
[1186] THF (50 ml) 중의 D152 (6 g, 35.1 mmol) 및 DIPEA (6.12 ml, 35.1 mmol)의 용액에 차아염소산 메탄술포산 무

수물 (6.30 ml, 35.1 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 반응에 aq. NaHCO₃ (20 ml)을 첨가하고, EA로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D153 (6 g, 17.09 mmol, 48.8% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1187] LCMS: 250 [M+H]⁺. t_R=1.396 mins. (LCMS 조건 2)

[1188] 설명 D154

[1189] (±)-4-(1-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D154)



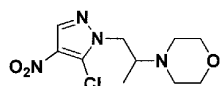
[1190]

[1191] 아세토니트릴 (200 ml) 중의 D153 (5.8 g, 23.27 mmol), Cs₂CO₃ (15.16 g, 46.5 mmol) 및 모르폴린 (4.05 g, 46.5 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D154 (5.0 g, 16.65 mmol, 71.5% 수율)를 오일로서 얻었다.

[1192] LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=1.516 mins. (LCMS 조건 2)

[1193] 설명 D155

[1194] (±)-4-(1-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D155)



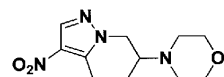
[1195]

[1196] THF (50 ml) 중의 D154 (4 g, 16.65 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 49.9 ml, 49.9 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (50 ml) 중의 퍼클로로에탄 (9.85 g, 41.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 켄칭시켰다. 혼합물을 EA (100 ml×2)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D155 (2.0 g, 5.68 mmol, 34.1% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1197] LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=1.615 mins. (LCMS 조건 2)

[1198] 설명 D156

[1199] (±)-4-(1-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판-2-일)모르폴린 (D156)



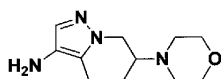
[1200]

[1201] 1,4-디옥산 (20 ml) 및 물 (2 ml) 중의 D155 (1.0 g, 3.64 mmol), 메틸보론산 (0.218 g, 3.64 mmol), Na₂CO₃ (0.386 g, 3.64 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (266 mg, 0.364 mmol)의 용액을 70℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D156 (250 mg, 0.853 mmol, 23.44% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1202] LCMS: 255 [M+H]⁺. t_R=1.198 mins. (LCMS 조건 2)

[1203] 설명 D157

[1204] (±)-5-메틸-1-(2-모르폴리노프로필)-1H-피라졸-4-아민 (D157)



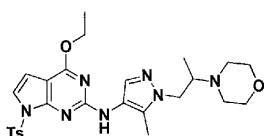
[1205]

[1206] 메탄올 (30 ml) 중의 D156 (250 mg, 0.983 mmol) 및 Pd/C (52.3 mg, 0.049 mmol)의 용액을 밤새 H₂ (과잉) 하에서 교반하였다. 혼합물을 규조토로 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D157 (200 mg, 0.731 mmol, 74.4% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1207] LCMS: 225 [M+H]⁺. t_R=0.86 mins. (LCMS 조건 2)

[1208] 설명 D158

[1209] (±)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-모르폴리노프로필)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D158)



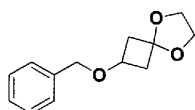
[1210]

[1211] 1,4-디옥산 (8 ml) 및 물 (2 ml) 중의 D2 (300 mg, 0.853 mmol), D157 (191 mg, 0.853 mmol), K₂CO₃ (236 mg, 1.705 mmol), X-phos (74.0 mg, 0.128 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (69.6 mg, 0.085 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D158 (180 mg, 0.260 mmol, 30.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1212] LCMS: 540 [M+H]⁺. t_R=1.92 mins. (LCMS 조건 1)

[1213] 설명 D159

[1214] 2-(벤질옥시)-5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄 (D159)



[1215]

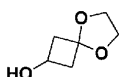
[1216] 톨루엔 (100.0 ml) 중의 3-(벤질옥시)시클로부타논 (5.000 g, 28.4 mmol)의 용액에 에탄-1,2-디올 (3.17 ml, 56.7 mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 (0.489 g, 2.84 mmol)을 첨가하였다. 반응을 110℃에서 2 시간 동안 딘-스타크(Dean-Stark) 어셈블리를 사용하여 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭시키고, DCM 및 MeOH의 혼합 용매 (10:1, 20 ml×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D159 (6.0 g, 27.2 mmol, 96% 수율)를 얻었다.

[1217] LCMS: 221 [M+H]⁺. t_R=1.396 mins. (LCMS 조건 2)

[1218] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 2H).

[1219] 설명 D160

[1220] 5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-올 (D160)

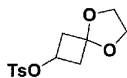


[1221]

[1222] 메탄올 (50 ml) 중의 D159 (2.5 g, 11.35 mmol) 및 Pd/C (0.302 g, 0.284 mmol)의 용액을 밤새 H₂ (과잉) 하에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 용액을 농축시켜 표제 화합물 D160 (1.25 g, 9.60 mmol, 85% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1223] 설명 D161

[1224] 5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일 4-메틸벤젠설포네이트 (D161)

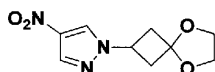


[1225]

[1226] DCM (10 ml) 중의 D160 (2.5 g, 19.21 mmol)의 용액에 DIPEA (10.07 ml, 57.6 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (4.39 g, 23.05 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D161 (5.46 g, 19.21 mmol, 100% 수율)을 얻었다.

[1227] 설명 D162

[1228] 4-니트로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피라졸 (D162)



[1229]

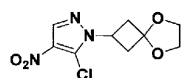
[1230] DMF (10 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (2.61 g, 23.05 mmol), K₂CO₃ (7.96 g, 57.6 mmol) 및 D161 (5.46 g, 19.21 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH₃OH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D162 (2.2 g, 6.62 mmol, 34.4% 수율)를 얻었다.

[1231] LCMS: 226 [M+H]⁺. t_R=1.03 mins. (LCMS 조건 2)

[1232] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 2.95 (m, 4H).

[1233] 설명 D163

[1234] 5-클로로-4-니트로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피라졸 (D163)



[1235]

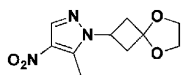
[1236] THF (100 ml) 중의 D162 (2.2 g, 9.77 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 39.1 ml, 39.1 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -70℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (100 ml) 중의 퍼클로로에탄 (6.94 g, 29.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 켄칭시켰다. 혼합물을 EA (100 ml×2)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D163 (1.1 g, 4.09 mmol, 41.9% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1237] LCMS: 260 [M+H]⁺. t_R=1.17 mins. (LCMS 조건 2)

[1238] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (m, 2H).

[1239] 설명 D164

[1240] 5-메틸-4-니트로-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피라졸 (D164)



[1241]

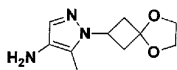
[1242] 1,4-디옥산 (30 ml) 및 물 (3 ml) 중의 D163 (1.1 g, 4.24 mmol), 메틸보론산 (0.761 g, 12.71 mmol), Na_2CO_3 (1.347 g, 12.71 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.346 g, 0.424 mmol)의 용액을 80°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D164 (600 mg, 1.933 mmol, 45.6% 수율)를 얻었다.

[1243] LCMS: 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.09$ mins. (LCMS 조건 2)

[1244] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.12 (s, 1H), 1.61 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

[1245] 설명 D165

[1246] 5-메틸-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피라졸-4-아민 (D165)



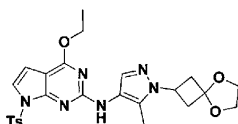
[1247]

[1248] 메탄올 (10 ml) 중의 D164 (600 mg, 2.508 mmol) 및 Pd/C (26.7 mg, 0.251 mmol)의 용액을 밤새 H_2 (과잉) 하에서 교반하였다. 혼합물을 구조토로 여과하고, 용액을 증발시켜 표제 화합물 D165 (350 mg, 1.56 mmol, 62.3% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1249] LCMS: 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.91$ mins. (LCMS 조건 2)

[1250] 설명 D166

[1251] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(5,8-디옥사스피로[3.4]옥탄-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D166)



[1252]

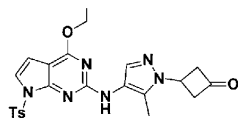
[1253] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D2 (500 mg, 1.421 mmol), D165 (357 mg, 1.705 mmol), K_2CO_3 (589 mg, 4.26 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65.1 mg, 0.071 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120°C에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 EA를 사용하여 정제하고, 정제용-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 D166 (570 mg, 1.039 mmol, 73.1% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1254] LCMS: 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.429$ mins. (LCMS 조건 2)

[1255] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.43 (dd, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (t, $J=9.0$ Hz, 3H).

[1256] 설명 D167

[1257] 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄논 (D167)



[1258]

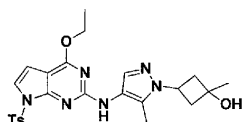
[1259] 아세톤 (10 ml) 및 물 (1 ml) 중의 D166 (550 mg, 1.048 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 (18.05 mg, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 55℃에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D167 (350 mg, 0.553 mmol, 52.8% 수율)을 얻었다.

[1260] LCMS: 481 [M+H]⁺. t_R=1.46 mins. (LCMS 조건 2)

[1261] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.78 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.42 (dd, J=9.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.39 (t, J=9.0 Hz, 3H).

[1262] 설명 D168

[1263] 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로부탄올 (D168)



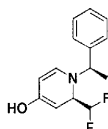
[1264]

[1265] THF (10 ml) 중의 D167 (350 mg, 0.728 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.607 ml, 1.821 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH₃OH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D168 (300 mg, 0.604 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[1266] LCMS: 497 [M+H]⁺. t_R=1.41 mins. (LCMS 조건 2)

[1267] 설명 D169

[1268] (R)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-페닐에틸)-1,2-디히드로피리딘-4-올 (D169)

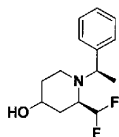


[1269]

[1270] SOCl₂ (10 ml) 중의 ZnCl₂ (20 g)을 100℃에서 3 시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (10 ml) 중에 재용해시켰다. 그 후, 톨루엔을 제거하고, 감압 하에서 건조시킨 후, N₂ 하에서 유지하였다. THF (20 ml) 중의 염화아연 (II) (13.39 g, 98 mmol), (E)-N-(2,2-디플루오로에틸리덴)-1-페닐에탄아민 (6 g, 32.8 mmol), (E)-((4-메톡시부타-1,3-디엔-2-일)옥시)트리메틸실란 (5.64 g, 32.8 mmol)의 용액을 밤새 실온에서 계속 교반하였다. 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, EA (50 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물 D169 (2.8 g, 11.14 mmol, 34.0% 수율)를 얻었다.

[1271] 설명 D170

[1272] (±)-(2R)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-4-올 (D170)



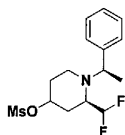
[1273]

[1274] 에탄올 (30 ml) 중의 NaBH₄ (1.518 g, 40.1 mmol) 및 D169 (2.8 g, 11.14 mmol)의 용액을 환류 하에 4 시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 (30 ml) 중에 희석하고, EA (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D170 (2.7 g, 10.58 mmol, 95% 수율)을 얻었다.

[1275] LCMS: 256 [M+H]⁺. t_R=1.41 mins. (LCMS 조건 2)

[1276] 설명 D171

[1277] (±)-(2R)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘-4-일 메탄술포네이트 (D171)



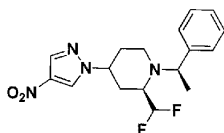
[1278]

[1279] THF (30ml) 중의 D170 (1.5 g, 5.88 mmol) 및 DIPEA (1.026 ml, 5.88 mmol)의 용액에 차아염소산 메탄술포산 무수물 (1.057 ml, 5.88 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 aq. NaHCO₃ (20 ml)을 첨가하고, EA로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D171 (1.5 g, 3.82 mmol, 65.1% 수율)을 오일로서 얻었다.

[1280] LCMS: 334 [M+H]⁺. t_R=1.524 mins. (LCMS 조건 2)

[1281] 설명 D172

[1282] (±)-(2R)-2-(디플루오로메틸)-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘 (D172)



[1283]

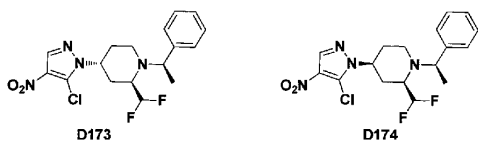
[1284] 아세토니트릴 (20 ml) 중의 D171 (1.5 g, 4.50 mmol), Cs₂CO₃ (2.93 g, 9.00 mmol) 및 4-니트로-1H-피라졸 (1.017 g, 9.00 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D172 (600 mg, 0.856 mmol, 19.03% 수율)를 오일로서 얻었다.

[1285] LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R=1.450 mins. (LCMS 조건 2)

[1286] 설명 D173 및 D174

[1287] (2R,4R)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘 (D173)

[1288] (2R,4S)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-2-(디플루오로메틸)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘 (D174)



[1289]

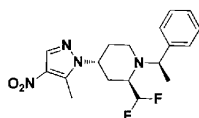
[1290] THF (50 ml) 중의 D172 (600 mg, 1.713 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 5.14 ml, 5.14 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 첨가하였다. -78℃에서 30 분 동안 교반한 후, THF (50 ml) 중의 퍼클로로에탄 (1,014 mg, 4.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 또 다른 2 시간 동안 -78℃에서 질소 하에서 교반하였다. 반응을 aq. NH₄Cl로 켄칭시켰다. 혼합물을 EA (100 ml×2)로 추출하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D173 (230 mg, 0.586 mmol, 34.2% 수율) 및 D174 (230 mg, 0.598 mmol, 34.9% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1291] D173: LCMS: 385 [M+H]⁺. t_R=1.655 mins. (LCMS 조건 2)

[1292] D174: LCMS: 385 [M+H]⁺. t_R=1.703 mins. (LCMS 조건 2)

[1293] 설명 D175

[1294] (2R,4R)-2-(디플루오로메틸)-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘 (D175)



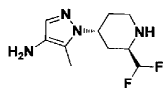
[1295]

[1296] 1,4-디옥산 (15 ml) 및 물 (1.5 ml) 중의 D173 (200 mg, 0.520 mmol), 메틸보론산 (0.780 ml, 1.559 mmol), Na₂CO₃ (165 mg, 1.559 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (42.2 mg, 0.052 mmol)의 용액을 밤새 80℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D175 (100 mg, 0.198 mmol, 38.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1297] LCMS: 365 [M+H]⁺. t_R=1.98 mins. (LCMS 조건 1)

[1298] 설명 D176

[1299] 1-((2R,4R)-2-(디플루오로메틸)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D176)

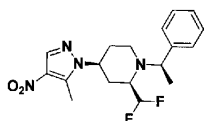


[1300]

[1301] 메탄올 (20 ml) 중의 D175 (100 mg, 0.274 mmol) 및 Pd/C (29.2 mg, 0.027 mmol)의 용액을 수소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발 건조시켜 표제 화합물 D176 (40 mg, 0.174 mmol, 63.3% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1302] 설명 D177

[1303] (2R,4S)-2-(디플루오로메틸)-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-((R)-1-페닐에틸)피페리딘 (D177)



[1304]

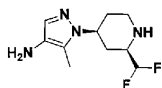
[1305] D174 (230 mg, 0.598 mmol), 메틸보론산 (0.125 ml, 1.793 mmol), Na₂CO₃ (190 mg, 1.793 mmol) 및

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (48.8 mg, 0.060 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120°C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA로 희석하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 직접 정제하여 표제 화합물 D177 (123 mg, 0.338 mmol, 56.5% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1306] LCMS: 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.614$ mins. (LCMS 조건 2)

[1307] 설명 D178

[1308] 1-((2R,4S)-2-(디플루오로메틸)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D178)



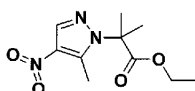
[1309]

[1310] 메탄올 (20 ml) 중의 D177 (123 mg, 0.338 mmol) 및 Pd/C (35.9 mg, 0.034 mmol)의 용액을 수소 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켜 표제 화합물 D178 (56 mg, 0.243 mmol, 72.1% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1311] LCMS: 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.244$ mins. (LCMS 조건 2)

[1312] 설명 D179

[1313] 에틸 2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 (D179)



[1314]

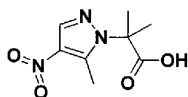
[1315] THF (200 ml) 중의 에틸 D146 (14.0 g, 61.7 mmol)의 용액에 LDA (2.0 M, 62 ml, 123.30 mmol)를 -30°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 -30°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, MeI (17.5 g, 7.7 ml, 123 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (200 ml)로 퀀칭시키고, 혼합물을 EtOAc (300 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1 내지 15:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D179 (5.0 g, 34% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1316] LCMS: 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.61$ mins. (LCMS 조건 3)

[1317] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.08 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.27 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H).

[1318] 설명 D180

[1319] 2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판산 (D180)

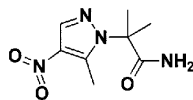


[1320]

[1321] D179 (5.00 g, 20.7 mmol)의 용액에 1N NaOH (4.0 g, 100 ml, 0.104 mol)를 적가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 1 N HCl (20 ml)로 pH~1.0으로 조절한 후, EA (200 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 D180을 백색 고체로서 얻었다.

[1322] LCMS: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.30$ mins. (LCMS 조건 3)

[1323] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.09 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.91 (s, 6H).

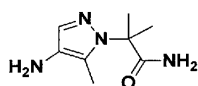
[1324] 설명 D181[1325] 2-메틸-2-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)프로판아미드 (D181)

[1326]

[1327] DCM (100 ml) 중의 D180 (4.10 g, 19.2 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (4.80 g, 3.7 ml, 38.5 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온에서 12 분 동안 교반하였다. 그 후, DMF (0.5 ml)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 THF (30 ml) 중에 용해시키고, NH₄OH (60 ml)에 적가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EA (100 ml) 및 물 (100 ml) 사이에 분배시켰다. 수성상을 EA (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH₄Cl (100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 D181 (3.9 g, 95% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1328] LCMS: 211 [M+H]⁺. t_R=0.52 mins. (LCMS 조건 3)

[1329] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.12 (s, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.28 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

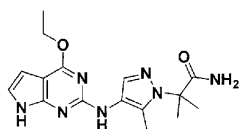
[1330] 설명 D182[1331] 2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드 (D182)

[1332]

[1333] MeOH (15 ml) 중의 D181 및 Pd/C (400 mg, 20%)의 혼합물을 수소 하에서 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 C18 상의 컬럼 (ACN/H₂O = 5:100)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D182 (820 mg, 48% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1334] LCMS: 183 [M+H]⁺. t_R=0.36 mins. (LCMS 조건 3)

[1335] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.20 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

[1336] 설명 D183[1337] 2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드 (D183)

[1338]

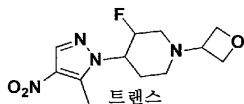
[1339] 디옥산 (50 ml) 중의 D182 (660 mg, 3.63 mmol), D1 (786 mg, 3.99 mmol), X-phos (345 mg, 0.730 mmol), Pd₂(dba)₃ (327 mg, 0.357 mmol) 및 K₂CO₃ (1.5 g, 10.88 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 농축시키고, C18 상의 컬럼 (ACN/H₂O = 40/60)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D183 (513 mg, 41% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1340] LCMS: 344 [M+H]⁺. t_R=1.63 mins. (LCMS 조건 3)

[1341] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.16 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1342] 설명 D184

[1343] (±)-(트랜스)-3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D184)



[1344]

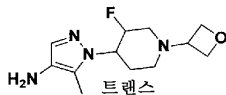
[1345] DCE (40 ml) 중의 D105 (1.00 g, 4.38 mmol), 옥세탄-3-온 (785 mg, 10.9 mmol)의 용액에 일부분씩 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.78 g, 13.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. aq. Na_2CO_3 용액 (30 ml)을 첨가한 후, 혼합물을 DCM (50 ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D184 (1.00 g, 80% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1346] LCMS: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.53 mins. (LCMS 조건 3)

[1347] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 8.14 (s, 1H), 5.07-4.83 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 3H).

[1348] 설명 D185

[1349] (±)-(트랜스)-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D185)



[1350]

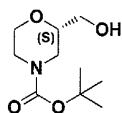
[1351] MeOH (20 ml) 중의 D184 (500 mg, 1.76 mmol) 및 Pd/C (160 mg, 10%)의 용액을 30℃에서 H_2 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 (DCM:MeOH=15:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D185 (420 mg, 94% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1352] LCMS: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.32 mins. (LCMS 조건 3)

[1353] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 7.23 (s, 1H), 5.07-4.83 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 4H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07-1.90 (m, 3H).

[1354] 설명 D186

[1355] (S)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D186)



[1356]

[1357] THF (25 ml) 중의 (S)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-2-카르복실산 (2.50 g, 10.8 mmol)의 용액에 보란 (1 M, 20 ml)을 0℃에서 15 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH/AcOH (9:1, 10 ml)로 0℃에서 켄칭시켰다. 그 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 35 ml의 물 및 35 ml의 EtOAc에 부었다. 유기층을 포화 Na_2CO_3 (30 ml) 수용액으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조

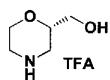
시키고, 농축시켜 표제 화합물 D186 (2.6 g, 100%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1358] LCMS: 118 $[M-100+H]^+$. $t_R=1.96$ mins. (LCMS 조건 3)

[1359] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 3.84-3.91 (m, 3H), 3.49-3.68 (m, 4H), 2.70-2.97 (m, 2H), 2.03 (t, 1H), 1.45 (s, 9H);

[1360] 설명 D187

[1361] (S)-모르폴린-2-일메탄올 TFA 염 (D187)



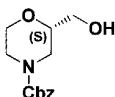
[1362]

[1363] DCM (25 ml) 중의 D186 (2.6 g, 12 mmol)의 용액에 TFA (10 ml, 132 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 일 동안 교반한 후 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 D187 (5.0 g, 100%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1364] LCMS: 118 $[M+H]^+$. $t_R=1.75$ mins. (LCMS 조건 3)

[1365] 설명 D188

[1366] (S)-벤질 2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D188)



[1367]

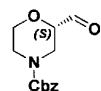
[1368] 디옥산 (12 ml) 및 H₂O (5 ml) 중의 D187 (700 mg, 5.98 mmol), Na₂CO₃ (1.27 g, 12.0 mmol)의 용액에 CbzCl (1.53 g, 9.00 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 200 ml의 물에 붓고, DCM (30 ml×3)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 (ACN/H₂O = 40%-60%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D188 (870 mg, 58%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1369] LCMS: 252 $[M+H]^+$. $t_R=2.73$ mins. (LCMS 조건 3)

[1370] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.31-7.39 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.92-3.99 (m, 3H), 3.50-3.67 (m, 4H), 2.81-3.03 (m, 2H), 2.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H).

[1371] 설명 D189

[1372] (S)-벤질 2-포르밀모르폴린-4-카르복실레이트 (D189)



[1373]

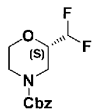
[1374] 건조 100 ml의 병에 (COCl)₂ 및 건조 DCM (25 ml)을 첨가하였다. 용액을 -78℃로 냉각시킨 후, 건조 DCM (1.0 ml) 중의 DMSO (2.16 g, 27.7 mmol)를 적가하였다. 반응을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하고, DCM (1.0 ml) 중의 D188 (870 mg, 3.46 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 적가하고, TEA (4.20 g, 41.5 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 및 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 ml)으로 희석하고, 물 (30 ml), HCl (1 N, 30 ml), 포화 NaHCO₃ (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세정한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D189 (1.0 g, 100%)를 무색 오일로서 얻었다.

[1375] LCMS: 250 $[M+H]^+$. $t_R=2.09$ mins. (LCMS 조건 3)

[1376] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9.57 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.55-4.15 (m, 4H), 3.13-3.43 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 1H)

[1377] 설명 D190

[1378] (S)-벤질 2-(디플루오로메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D190)



[1379]

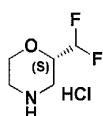
[1380] DCM (15 ml) 중의 D189 (1.0 g, 4.0 mmol)의 용액에 DAST (1.3 g, 3 ml의 DCM 중)를 -78°C 에서 질소 하에서 적가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각하고, 30 ml의 포화 NaHCO_3 을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 ml \times 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (30 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:20-1:15-1:10)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D190 (240 mg, 25%)을 얻었다.

[1381] LCMS: 138 $[\text{M}-\text{Cbz}]^+$. $t_R=2.21$ mins. (LCMS 조건 3)

[1382] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.32-7.38 (s, 5H), 5.72 (td, $J = 54.9, 3.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91-4.13 (m, 3H), 3.52-3.63 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H);

[1383] 설명 D191

[1384] (S)-2-(디플루오로메틸)모르폴린 염산염 (D191)



[1385]

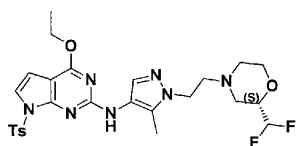
[1386] MeOH (20 ml) 중의 D190 (240 mg, 0.88 mmol) 및 Pd/C (10%, 50 mg)의 용액을 H_2 하에서 40°C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 3 방울의 진한 HCl을 첨가한 후, 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 D191 (170 mg, 100%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1387] LCMS: 138 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.93$ mins. (LCMS 조건 3)

[1388] ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 5.96 (td, $J = 53.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.11-4.22 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.13-3.49 (m, 4H).

[1389] 설명 D192

[1390] (S)-N-(1-(2-(2-(디플루오로메틸)모르폴리노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D192)



[1391]

[1392] 디옥산 (10 ml) 중의 D191 (170 mg, 0.979 mmol), D80 (427 mg, 0.800 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (550 mg, 4 mmol) 및 H_2O (3 방울)을 첨가하였다. 115°C 에서 30 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 100 ml의 물에 붓고, EA (40 ml \times 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농

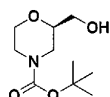
축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1-2:1-1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D192 (150 mg, 21%)를 갈색 오일로서 얻었다.

[1393] LCMS: 576 $[M+H]^+$. $t_R=2.63$ mins. (LCMS 조건 3)

[1394] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.66 (s, 1H), 7.65-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.97 (td, J = 55.2, 3.9 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1395] 설명 D193

[1396] (R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D193)



[1397]

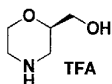
[1398] 표제 화합물 D193 (2.50 g, 83% 수율)은 (R)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-2-카르복실산 (3.30 g, 14.3 mmol)을 출발 물질로 하여 D186에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 무색 오일로서 생성하였다.

[1399] LCMS: 218 $[M+H]^+$. $t_R=1.96$ mins. (LCMS 조건 3)

[1400] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 3.84-3.91 (m, 3H), 3.49-3.68 (m, 4H), 2.70-2.97 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.45 (s, 9H);

[1401] 설명 D194

[1402] (R)-모르폴린-2-일메탄올 TFA 염 (D194)



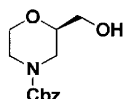
[1403]

[1404] 표제 화합물 D194 (700 mg, 100% 수율)는 D193 (1.30 g, 5.99 mmol)을 출발 물질로 하여 D187에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 무색 오일로서 생성하였다.

[1405] LCMS: 118 $[M+H]^+$. $t_R=1.75$ mins. (LCMS 조건 3)

[1406] 설명 D195

[1407] (R)-벤질 2-(히드록시메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D195)



[1408]

[1409] 표제 화합물 D195 (970 mg, 65% 수율)는 D194 (700 mg, 5.98 mmol)를 출발 물질로 하여 D188에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 무색 오일로서 생성하였다.

[1410] LCMS: 252 $[M+H]^+$. $t_R=2.73$ mins. (LCMS 조건 3)

[1411] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.30-7.41 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.78-4.81 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 3H), 3.31-3.43 (m, 4H), 2.62-2.93 (m, 2H);

[1412] 설명 D196

[1413] (R)-벤질 2-포르밀모르폴린-4-카르복실레이트 (D196)



[1414]

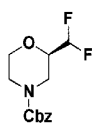
[1415] 표제 화합물 D196 (800 mg, 100% 수율)은 D195 (820 mg, 3.27 mmol)를 출발 물질로 하여 D189에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 무색 오일로서 생성하였다.

[1416] LCMS: 250 $[M+H]^+$. $t_R=2.09$ mins. (LCMS 조건 3)

[1417] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9.57 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.14-4.15 (m, 7H).

[1418] 설명 D197

[1419] (R)-벤질 2-(디플루오로메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (D197)



[1420]

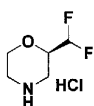
[1421] 표제 화합물 D197 (340 mg, 39% 수율)은 D196 (800 mg, 3.21 mmol)을 출발 물질로 하여 D190에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 생성하였다.

[1422] LCMS: 272 $[M+H]^+$. $t_R=2.20$ mins. (LCMS 조건 3)

[1423] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7.32-7.38 (s, 5H), 6.08 (td, $J=54.9, 3.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.72-3.93 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 2H).

[1424] 설명 D198

[1425] (R)-2-(디플루오로메틸)모르폴린 염산염 (D198)



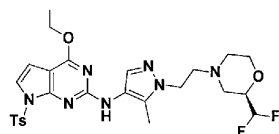
[1426]

[1427] 표제 화합물 D198 (120 mg, 55% 수율)은 D197 (340 mg, 1.25 mmol)을 출발 물질로 하여 D191에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 무색 오일로서 생성하였다.

[1428] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 9.94 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 6.14 (td, $J=53.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.81-4.18 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H).

[1429] 설명 D199

[1430] (R)-N-(1-(2-(2-(디플루오로메틸)모르폴리노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D199)



[1431]

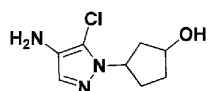
[1432] 표제 화합물 D199 (125 mg, 31% 수율)는 D198 (120 mg, 0.667 mmol)을 출발 물질로 하여 D192에 기재된 바와 유사한 절차에 의하여 백색 고체로서 생성하였다.

[1433] LCMS: 576 $[M+H]^+$. $t_R=2.06$ mins. (LCMS 조건 3)

[1434] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.66 (s, 1H), 7.65-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.51 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 5.97 (td, J= 55.2, 3.9 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 3.83 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 2H), 1.32 (t, J= 6.9 Hz, 3H).

[1435] 설명 D200

[1436] (±)-3-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D200)



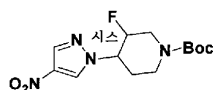
[1437]

[1438] 물 (10 ml) 및 에탄올 (10 ml) 중의 D67 (400 mg, 1.727 mmol), 염화암모늄 (462 mg, 8.63 mmol) 및 철 (482 mg, 8.63 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 역상 크로마토그래피 (CH_3CN/H_2O , 0.1% TFA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D200 (412 mg, 0.959 mmol, 55.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1439] LCMS: 202 $[M+H]^+$. $t_R=0.36$ mins. (LCMS 조건 1)

[1440] 설명 D201

[1441] (±)-시스-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D201)



[1442]

[1443] THF (50 ml) 중의 트랜스-tert-부틸 3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 9.1 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (1.03 g, 9.11 mmol), PPh_3 (3.57 g, 13.6 mmol)의 용액에 DIAD (2.75 g, 13.6 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM (30 ml) 중에 용해시키고, n-헥산 (60 ml)을 첨가하였다. 현탁액을 1 시간 동안 격렬하게 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (ACN: $H_2O=4:1-1:1$)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D201 (2.4 g, 86% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1444] LCMS: 314 $[M+H]^+$. $t_R=1.93$ mins. (LCMS 조건 3)

[1445] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 3.13-2.85 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1446] 설명 D202

[1447] (±)-시스-tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D202)



[1448]

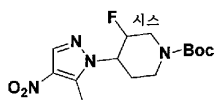
[1449] THF (15 ml) 중의 DIPEA (0.98 g, 9.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (3.9 ml, 9.7 mmol)를 -78℃에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 30 분 동안 교반한 후, 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. THF (20 ml) 중의 D201 (1.7 g, 5.40 mmol)의 용액에 상기 LDA 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 1.5 시간 동안 교반하고, 퍼클로로에탄 (2.30 g, 9.72 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30

분 동안 교반한 후, 1 시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. NH_4Cl aq. (40 ml)을 첨가하고, 용액을 EtOAc (50 ml \times 2)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D202 (640 mg, 36% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1450] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 4.94-4.74 (m, 1H), 4.68-4.33 (m, 3H), 3.26-2.97 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1451] 설명 D203

[1452] (±)-시스-tert-부틸 3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (D203)



[1453]

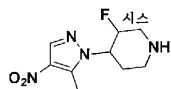
[1454] H_2O (2.8 ml) 및 아세트니트릴 (15 ml) 중의 D202 (640 mg, 1.86 mmol), 2,4,6-트리메틸-시클로트리보록산 (224 mg, 1.77 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (310 mg, 0.37 mmol), Na_2CO_3 (297 mg, 2.80 mmol) 및 KOAc (224 mg, 2.80 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 130℃에서 1.5 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 용액을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D203 (710 mg, 60% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1455] LCMS: 229 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$. $t_R=1.53$ mins. (LCMS 조건 3)

[1456] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.11 (s, 1H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.52-4.26 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[1457] 설명 D204

[1458] (±)-시스-3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D204)



[1459]

[1460] MeOH (7 ml) 중의 D203 (710 mg, 2.16 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (5.7 M, 10 ml)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 Na_2CO_3 수용액 (20 ml) 중에 용해시키고, DCM/MeOH (10:1, 20 ml \times 5)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D204 (500 mg, 100% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1461] LCMS: 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=0.52$ mins. (LCMS 조건 3)

[1462] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.12 (s, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H).

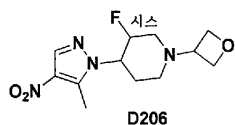
[1463] 설명 D205 및 D206

[1464] 거울상이성질체 1: 시스-3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D205)

[1465] 거울상이성질체 2: 시스-3-플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D206)



[1466]



[1467] DCE (20 ml) 중의 D204 (500 mg, 2.20 mmol), 옥세탄-3-온 (395 mg, 5.48 mmol)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.4 g,

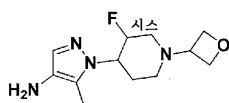
6.6 mmol)을 일부분씩 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. Na_2CO_3 수용액 (30 mL)을 첨가하고, DCM (530 mL \times 5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 25-60% ACN)에 의하여 정제하여 원하는 생성물 (470 mg, 75% 수율)을 백색 고체로서 얻고, 이를 키랄 HPLC (키랄팩 IA 5 μm 4.6 \times 250 mm, Hex/EtOH: 50/50, 1.0 mL/min)에 의하여 분리하여 표제 화합물 D205 (200 mg, t_R =7.939 min) 및 D206 (180 mg, t_R =10.224 min)을 백색 고체로서 얻었다.

[1468] LCMS: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.64 mins. (LCMS 조건 3)

[1469] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.09 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H).

[1470] 설명 D207

[1471] 거울상이성질체 1: 시스-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D207)



[1472]

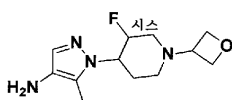
[1473] MeOH (8 mL) 중의 D205 (200 mg, 0.70 mmol) 및 Pd/C (60 mg, 10%)의 용액을 30 $^\circ\text{C}$ 에서 수소 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D207 (150 mg, 85% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1474] LCMS: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =0.47 mins. (LCMS 조건 3)

[1475] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.18 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 5H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (br. s., 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H).

[1476] 설명 D208

[1477] 거울상이성질체 2: 시스-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D208)



[1478]

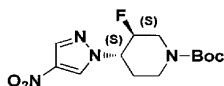
[1479] MeOH (8 mL) 중의 D206 (180 mg, 0.63 mmol) 및 Pd/C (30 mg, 10%)의 용액을 30 $^\circ\text{C}$ 에서 H_2 풍선 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D208 (140 mg, 87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1480] LCMS: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =0.47 mins. (LCMS 조건 3)

[1481] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.18 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 5H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.66-2.61 (br. s., 2H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H).

[1482] 설명 D209

[1483] (3S,4S)-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D209)



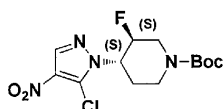
[1484]

[1485] THF (100 ml) 중의 (3S,4R)-tert-부틸 3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (3.40 g, 15.5 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (1.75 g, 15.5 mmol), PPh₃ (6.10 g, 23.3 mmol)의 용액에 DIAD (4.71 g, 23.3 mmol)를 0 °C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 ml) 중에 용해시킨 후, n-헥산 (100 ml)을 첨가하였다. 현탁액을 격렬하게 1 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (MeCN/물: 20% 내지 80%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D209 (4.05 g, 83% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1486] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.86-4.57 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[1487] 설명 D210

[1488] (3S,4S)-tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D210)



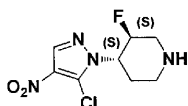
[1489]

[1490] THF (50 ml) 중의 D209 (2.7 g, 8.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (26 ml, 25.8 mmol, THF 중의 1M)를 -78°C에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 40 분 동안 교반하였다. THF (20 ml) 중의 헥사클로로에탄 (4.07 g, 17.2 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응을 -78°C에서 2 시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. aq. NH₄Cl 용액 (40 ml)을 첨가하고, 용액을 EtOAc (50 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D210 (1.2 g, 40% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1491] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 4.99-4.75 (m, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1492] 설명 D211

[1493] (3S,4S)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘 (D211)



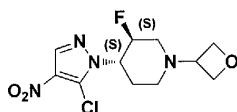
[1494]

[1495] MeOH (6 ml) 중의 D210 (1.2 g, 3.44 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (8 M, 6 ml)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 Na₂CO₃ 수용액 (20 ml) 중에 용해시키고, DCM/MeOH (10:1, 50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D211 (820 mg, 96% 수율)을 얻었다.

[1496] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 4.99-4.75 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H).

[1497] 설명 D212

[1498] (3S,4S)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D212)



[1499]

[1500] DCE (15 ml) 중의 D211 (400 mg, 1.61 mmol), 옥세탄-3-온 (290 mg, 4.03 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (1.02 g, 4.83 mmol)를 실온에서 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. Na₂CO₃ 수용액 (30

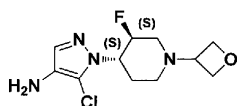
ml)을 첨가하고, DCM (30 ml×5)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D212 (410 mg, 83% 수율)를 담황색 고체로서 얻었다.

[1501] LCMS: 305 $[M+H]^+$. $t_R=1.02$ mins. (LCMS 조건 3)

[1502] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 5.16-4.91 (m, 1H), 4.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H).

[1503] 설명 D213

[1504] 5-클로로-1-((3S,4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D213)



[1505]

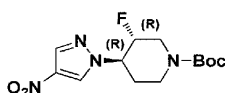
[1506] EtOH/H₂O (4 ml/4 ml) 중의 D212 (410 mg, 1.35 mmol)의 용액에 철 분말 (151 mg, 2.70 mmol) 및 NH₄Cl (150 mg, 2.70 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH (10 ml×3)로 세정하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 20-50% 아세토니트릴, $t_R=5$ min)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D213 (260 mg, 70% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[1507] LCMS: 275 $[M+H]^+$. $t_R=1.55$ mins. (LCMS 조건 3)

[1508] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.29 (s, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 4H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.97-2.76 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 3H).

[1509] 설명 D214

[1510] (3R,4R)-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D214)



[1511]

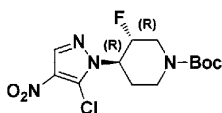
[1512] THF (50 ml) 중의 (3R,4S)-tert-부틸 3-플루오로-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (2.2 g, 10.04 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (1.19 g, 10.5 mmol), PPh₃ (3.94 g, 15.06 mmol)의 용액에 DIAD (3.04 g, 15.06 mmol)를 얼음 냉각 하에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 Et₂O (50 ml) 중에 용해시켰다. 현탁액을 격렬하게 30 분 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 플래쉬 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 30-60% ACN)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D214 (2.7 g, 85% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1513] LCMS: 313 $[M-H]^+$. $t_R=1.80$ mins. (LCMS 조건 3)

[1514] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.87-4.62 (m, 2H), 4.29-4.17 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.33-2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1515] 설명 D215

[1516] (3R,4R)-tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (D215)



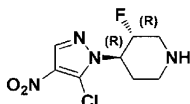
[1517]

[1518] THF (50 ml) 중의 D214 (2.7 g, 8.6 mmol)의 용액에 LiHMDS (17 ml, 17.2 mmol, THF 중의 1M)를 -78℃에서 N₂ 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. THF (20 ml) 중의 헥사클로로에탄 (4.07 g, 17.2 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20 분 동안 N₂ 하에서 교반하였다. NH₄Cl aq. 용액 (40 ml)을 첨가하고, 용액을 EA (50 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D215 (2.7 g, 90% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1519] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1520] 설명 D216

[1521] (3R,4R)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘 (D216)



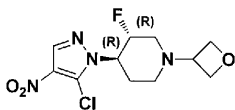
[1522]

[1523] MeOH (20 ml) 중의 D215 (2.7 g, 7.75 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (8 M, 20 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 Na₂CO₃ 수용액 (30 ml) 중에 용해시키고, DCM/MeOH (10:1, 50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D216 (1.83 g, 95% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1524] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H).

[1525] 설명 D217

[1526] (3R,4R)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D217)



[1527]

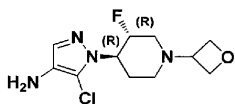
[1528] DCE (16 ml) 중의 D216 (500 mg, 2.01 mmol), 옥세탄-3-온 (363 mg, 5.04 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (1.27 g, 6.03 mmol)을 실온에서 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. Na₂CO₃ 수용액 (60 ml)을 첨가하고, DCM (80 ml×4)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D217 (520 mg, 85% 수율)을 무색 고체로서 얻었다.

[1529] LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.02 mins. (LCMS 조건 3)

[1530] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 4H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H).

[1531] 설명 D218

[1532] 5-클로로-1-((3R,4R)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D218)



[1533]

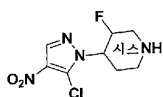
[1534] EtOH/H₂O (50 ml/50 ml) 중의 D217 (5.90 g, 19.4 mmol)의 용액에 철 분말 (5.4 g, 97 mmol) 및 NH₄Cl (5.2 g, 97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH (50 ml×3)로 세정하였다. 합한 유기층을 농축시키고, EtOAc (50 ml) 중에 용해시키고, 여과하였다. 유기 용액을 농축시키고, 플래쉬 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 10-40% 아세토니트릴, t_R=20 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D218 (3.5 g, 66% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1535] LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=1.495 mins. (LCMS 조건 3)

[1536] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.29 (s, 1H), 5.13-4.88 (m, 1H), 4.69-4.57 (m, 4H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.90 (br s, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 3H).

[1537] 설명 D219

[1538] (±)-(시스)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로피페리딘 (D219)



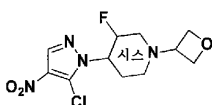
[1539]

[1540] MeOH (10 ml) 중의 D202 (1.0 g, 2.87 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (5.7 M, 10 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 Na₂CO₃ 수용액 (40 ml) 중에 용해시키고, EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D219 (650 mg, 90% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1541] LCMS: 249 [M+H]⁺. t_R=0.57 mins. (LCMS 조건 3)

[1542] 설명 D220

[1543] (±)-(시스)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D220)



[1544]

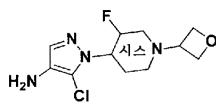
[1545] DCE (30 ml) 중의 D219 (650 mg, 2.62 mmol), 옥세탄-3-온 (472 mg, 6.55 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (1.66 g, 7.86 mmol)을 실온에서 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. Na₂CO₃ 수용액 (40 ml)을 첨가하고, DCM (50 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:2)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D220 (640 mg, 84% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1546] LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.96 mins. (LCMS 조건 3)

[1547] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 5H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H).

[1548] 설명 D221

[1549] (±)-(시스)-5-클로로-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D221)



[1550]

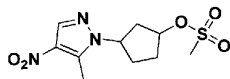
[1551] EtOH/H₂O (10 ml/10 ml) 중의 D220 (640 mg, 2.10 mmol)의 용액에 철 분말 (707 mg, 12.6 mmol) 및 NH₄Cl (670 mg, 12.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 용액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 플래쉬 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 0-20% 아세토니트릴)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D221 (400 mg, 80% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[1552] LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=1.32 mins. (LCMS 조건 3)

[1553] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.27 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 4H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H).

[1554] 설명 D222

[1555] (±)-시스-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸 메탄술포네이트 (D222)



[1556]

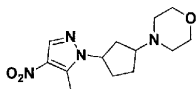
[1557] DCM (15 ml) 중의 D68 (1.00 g, 4.74 mmol) 및 TEA (2.39 g, 23.7 mmol)의 용액에 MsCl (1.09 g, 9.48 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (100 ml)에 부은 후, DCM (40 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 플래쉬 크로마토그래피 (ACN:H₂O=1:4)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D222 (630 mg, 48% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1558] LCMS: 290 [M+H]⁺. t_R=1.76 mins. (LCMS 조건 3)

[1559] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.10 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.63-2.09 (m, 6H).

[1560] 설명 D223

[1561] (±)-(트랜스)-4-(3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)모르폴린 (D223)



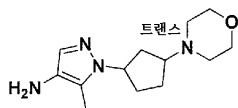
[1562]

[1563] ACN/DMF (10 ml/3 ml) 중의 D222 (630 mg, 2.07 mmol), 모르폴린 (541 mg, 6.22 mmol) 및 K₂CO₃ (860 mg, 6.22 mmol)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, EtOAc (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D223 (320 mg, 55% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1564] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.06 (s, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 4H), 2.26-1.93 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 1H).

[1565] 설명 D224

[1566] (±)-(트랜스)-5-메틸-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-아민 (D224)



[1567]

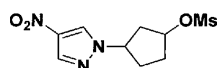
[1568] MeOH (6 ml) 중의 D223 (315 mg, 1.13 mmol) 및 Pd/C (300 mg, 10%)의 용액을 밤새 실온에서 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 표제 생성물 D224 (279 mg, 99%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1569] LCMS: 251 [M+H]⁺. t_R=1.46 mins. (LCMS 조건 3)

[1570] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.86 (s, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.04-1.79 (m, 8H), 1.43-1.40 (m, 1H).

[1571] 설명 D225

[1572] 시스/트랜스-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸 메탄술포네이트 (D225)



[1573]

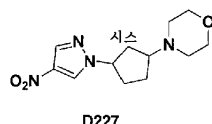
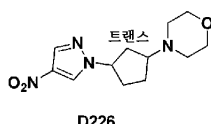
[1574] DCM (45 ml) 중의 D66 (3.10 g, 15.7 mmol) 및 TEA (7.95 g, 78.7 mmol)의 용액에 MsCl (3.60 g, 31.5 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, DCM (30 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 ACN/H₂O (15%-55%)를 사용하여 C18 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 생성물 D225 (2.00 g, >80% 순도 및 1.20 g 미정제물)를 오일로서 얻었다.

[1575] LCMS: 276 [M+H]⁺. t_R=2.196 mins. (LCMS 조건 3)

[1576] 설명 D226 및 D227

[1577] (±)-(트랜스)-4-[3-(4-니트로-피라졸-1-일)-시클로펜틸]-모르폴린 (D226)

[1578] (±)-(시스)-4-[3-(4-니트로-피라졸-1-일)-시클로펜틸]-모르폴린 (D227)



[1579]

[1580] DMF (50 ml) 중의 D225 (2.00 g, 7.27 mmol), 모르폴린 (1.90 g, 21.8 mmol) 및 K₂CO₃ (3.00 g, 21.8 mmol)의 용액을 밤새 115°C에서 교반하였다. 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, DCM (50 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1-0:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D226 (550 mg, 수율 28%) 및 D227 (297 mg, 수율 15%)을 갈색 오일로서 얻었다.

[1581] D226: LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R=1.984 mins. (LCMS 조건 3)

[1582] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 3.73 (t, J= 4.8 Hz, 4H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.42-2.03 (m, 6H);

[1583] D227: LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R=1.999 mins. (LCMS 조건 3)

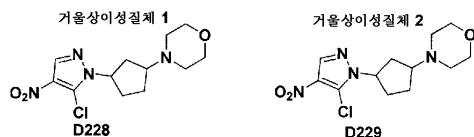
[1584] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.73 (t, J= 4.8 Hz,

4H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 4H), 2.29-1.97 (m, 6H).

[1585] 설명 D228 및 D229

[1586] 거울상이성질체 1: (트랜스)-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)모르폴린 (D228)

[1587] 거울상이성질체 2: (트랜스)-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)모르폴린 (D229)



[1588]

[1589] THF (30 ml) 중의 D226 (550 mg, 2.07 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1 M, 4.2 ml, 4.2 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 건조 THF (4 ml) 중의 헥사클로로에탄 (981 mg, 4.14 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액 (30 ml)으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-0:1 및 CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1)에 의하여 정제하여 라세메이트를 얻고, 이를 키랄 HPLC (키랄 조건: 키랄팩 IF, 60-40 Hex-EtOH, 유속: 1.0 ml/Min, T = 30℃)에 의하여 분리하여 표제 화합물 D228 (283 mg, t_R=10.208) 및 D229 (278 mg, t_R=13.517)를 황색 고체로서 얻었다.

[1590] LCMS: 301 [M+H]⁺. t_R=2.199 mins. (LCMS 조건 3)

[1591] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.35-2.02 (m, 5H), 1.67-1.53 (m, 1H).

[1592] 설명 D230

[1593] 거울상이성질체 1: (트랜스)-5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-아민 (D230)



[1594]

[1595] EtOH/H₂O (4 ml/4 ml) 중의 D228 (283 mg, 0.943 mmol)의 용액에 철 분말 (216 mg, 3.77 mmol) 및 NH₄Cl (101 mg, 1.886 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 적색 고체를 얻고, 이를 C18 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 5~45% CH₃CN)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D230 (181 mg, 71% 수율)을 적색 고체로서 얻었다.

[1596] LCMS: 271 [M+H]⁺. t_R=1.546 mins. (LCMS 조건 3)

[1597] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.22 (s, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.67-1.93 (m, 5H), 1.57-1.51 (m, 1H).

[1598] 설명 D231

[1599] 거울상이성질체 2: (트랜스)-5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-아민 (D231)



[1600]

[1601] EtOH/H₂O (4 ml/4 ml) 중의 D229 (278 mg, 0.927 mmol)의 용액에 철 분말 (208 mg, 3.71 mmol) 및 NH₄Cl (99

mg, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 미정제물을 적색 고체로서 얻고, 이를 C18 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 5~45% CH₃CN)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D231 (162 mg, 69% 수율)을 적색 고체로서 얻었다.

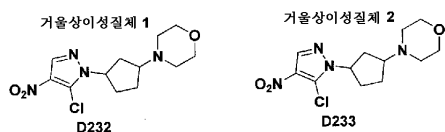
[1602] LCMS: 271 [M+H]⁺. t_R=1.547 mins. (LCMS 조건 3)

[1603] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.22 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.67-1.93 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 1H).

[1604] 설명 D232 및 D233

[1605] 거울상이성질체 1: (시스)-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)모르폴린 (D232)

[1606] 거울상이성질체 2: (시스)-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로펜틸)모르폴린 (D233)



[1607]

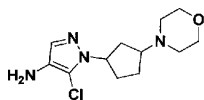
[1608] THF (15 ml) 중의 D227 (297 mg, 1.12 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1 M, 2.24 ml, 2.24 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, THF (2 ml) 중의 헥사클로로에탄 (531 mg, 2.24 mmol)의 용액을 20 분 동안 적가하였다. 반응을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액 (30 ml)으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-0:1 및 CH₂Cl₂:MeOH=20:1-10:1)에 의하여 정제하여 라세메이트를 얻고, 이를 키랄 HPLC (키랄 조건: 키랄팩 IF, 60-40 Hex-EeOH, 유속: 1.0 ml/Min, T = 30℃)에 의하여 분리하여 표제 화합물 D232 (66 mg, t_R=10.10) 및 D233 (67 mg, t_R=11.60)을 황색 고체로서 얻었다.

[1609] LCMS: 301 [M+H]⁺. t_R=2.199 mins. (LCMS 조건 3)

[1610] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H).

[1611] 설명 D234

[1612] 거울상이성질체 2: (시스)-5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-아민 (D234)



[1613]

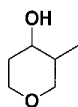
[1614] EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) 중의 D233 (60 mg, 0.20 mmol)의 용액에 철 분말 (45 mg, 0.8 mmol) 및 NH₄Cl (43 mg, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (5 ml)로 용해시키고, 물 (50 ml)로 세정하였다. 수성층을 EtOAc (10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D234 (30 mg, 56%)를 갈색 오일로서 얻었다.

[1615] LCMS: 271 [M+H]⁺. t_R=1.723 mins. (LCMS 조건 3)

[1616] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.21 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H).

[1617] 설명 D235

[1618] (시스/트랜스)-3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-올 (D235)



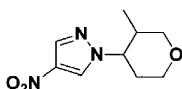
[1619]

[1620] 무수 THF (40 ml) 중의 3-메틸디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (3.06 g, 26.8 mmol)의 용액에 LiHBEt₃ (35 ml, THF 중의 1M)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 (15 ml) 및 EtOH (22.5 ml)를 첨가하고, 유기층을 6N NaOH (13.5 ml) 및 36% H₂O₂ (18 ml)로 0℃에서 산화시켰다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 K₂CO₃로 포화시키고, 유기층을 분리하였다. 수성상을 에테르 (150 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EA:PE:MeOH=8:2:0.1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D235 (1.50 g, 수율 48%)를 무색 오일로서 얻었다.

[1621] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.01-3.92 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 0.5H), 3.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 1H), 2.99 (t, J = 10.8 Hz, 0.5 H), 1.94-1.51 (m, 4H), 0.94-0.90 (m, 3H)

[1622] 설명 D236

[1623] (시스/트랜스)-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸(D236)



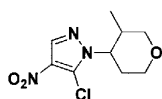
[1624]

[1625] THF (15 ml) 중의 D235 (1.50 g, 12.9 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (2.19 g, 19.4 mmol), PPh₃ (5.08 g, 19.4 mmol)의 용액에 DIAD (5.22 g, 25.9 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EA:PE=1:2) 및 플래쉬 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 15-50% CH₃CN)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D236 (1.03 g, 38% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1626] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.15-8.09 (m, 2H), 4.58-4.50 (m, 0.5H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1.5H), 3.71-3.54 (m, 1.5H), 3.15 (t, J= 11.1 Hz, 0.5H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.14-1.90 (m, 1H), 0.81-0.70 (m, 3H).

[1627] 설명 D237

[1628] (시스/트랜스)-5-클로로-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D237)



[1629]

[1630] THF (20 ml) 중의 D236 (1.44 g, 6.82 mmol)의 용액에 LiHMDS (13 ml, 13 mmol)를 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 서서히 첨가하였다. 반응을 상기 온도에서 40 분 동안 교반하였다. THF (8 ml) 중의 퍼클로로에탄 (3.23 g, 13.6 mmol)을 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 상기 온도에서 0.5 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl aq. (15 ml)에 의하여 킨칭시켰다. 용액을 EtOAc (50 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D237 (1.50 g, 89% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1631] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6Hz), 4.77-4.70 (m, 0.6H), 4.23-4.14 (m, 1.5H), 4.13-4.06 (m, 0.4H), 4.04-3.98 (m, 0.6H), 3.85-3.49 (m, 1.5H), 3.18 (t, J= 11.1 Hz, 0.4H), 2.62-2.27 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1 H), 0.84 (d, J= 6.9 Hz, 1.8H), 0.67 (d, J= 6.6 Hz, 1.2H).

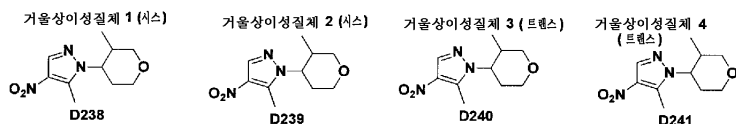
[1632] 설명 D238, D239, D240 및 D241

[1633] 거울상이성질체 1: 시스-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D238)

[1634] 거울상이성질체 2: 시스-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D239)

[1635] 거울상이성질체 3: 트랜스-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D240)

[1636] 거울상이성질체 4: 트랜스-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D241)

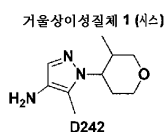


[1637]

[1638] 디옥산 (30 ml) 및 H₂O (3 ml) 중의 D237 (1.50 g, 6.07 mmol), 메틸보론산 (2.28 g, 38.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (743 mg, 0.91 mmol), Na₂CO₃ (1.93 g, 18.2 mmol)의 용액을 밤새 N₂ 하에서 100℃에서 교반 하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과된 케이크를 DCM/MeOH (20:1, 60 ml)로 세정하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1) 및 SFC (기기 방법: 80-20-CO₂-MeOH; 공용매: MeOH; 컬럼: IE; CO₂ 유속: 2.4; 공용매 유속: 0.6; T = 40.1℃)에 의하여 정제 하여 시스 이성질체 (t_R=2.98 min, 205 mg) 및 트랜스 이성질체 (t_R=2.66 min, 147 mg)를 얻고, 이를 키랄-HPLC (키랄 조건: 키랄팩 AS-H 5 μm 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH=80:20, F: 1 ml/min, W: 230 nm, T: 30℃)에 의하여 추가로 분리하여 표제 화합물 D238 (80 mg, t_R=5.584), D239 (83 mg, t_R=6.002), D240 (41 mg, t_R=6.885) 및 D241 (40 mg, t_R=6.094)을 갈색 오일로서 얻었다.

[1639] 설명 D242

[1640] 거울상이성질체 1: (시스)-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D242)

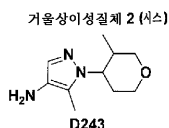


[1641]

[1642] MeOH (15 ml) 중의 D238 (80 mg, 0.35 mmol)의 용액에 Pd/C (60 mg, 10% 젖음)를 실온에서 첨가한 후, 반응을 H₂ 풍선 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D242 (70 mg, 100% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1643] 설명 D243

[1644] 거울상이성질체 2: (시스)-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D243)

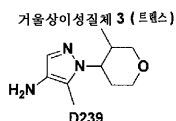


[1645]

[1646] MeOH (15 ml) 중의 D239 (83 mg, 0.37 mmol)의 용액에 Pd/C (60 mg, 10% 젖음)를 실온에서 첨가한 후, 반응을 H₂ 풍선 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D243 (66 mg, 92% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1647] 설명 D244

[1648] 거울상이성질체 3: (트랜스)-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D244)

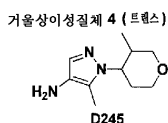


[1649]

[1650] MeOH (20 ml) 중의 D239 (40 mg, 178 mmol)의 용액에 Pd/C (30 mg, 10% 젖음)를 실온에서 첨가한 후, 반응을 H₂ 풍선 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D244 (35 mg, 100% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1651] 설명 D245

[1652] 거울상이성질체 4: 트랜스-5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D245)

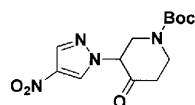


[1653]

[1654] MeOH (20 ml) 중의 D241 (40 mg, 178 mmol)의 용액에 Pd/C (30 mg, 10% 젖음)를 실온에서 첨가한 후, 반응을 H₂ 풍선 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D245 (35 mg, 100% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1655] 설명 D246

[1656] (±)-tert-부틸 3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (D246)



[1657]

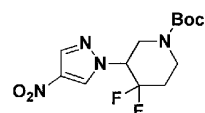
[1658] DMF (50 ml) 중의 tert-부틸 3-브로모-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (10.0 g, 35.9 mmol) 및 4-니트로-1H-피라졸 (4.47 g, 39.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (9.92 g, 71.9 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 500 ml의 물에 붓고, EA (300 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 35-57%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D246 (4.0 g, 36%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1659] LCMS: 211 [M+H-100]⁺. t_R=1.92 mins. (LCMS 조건 3)

[1660] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.63 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[1661] 설명 D247

[1662] (±)-tert-부틸 4,4-디플루오로-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D247)



[1663]

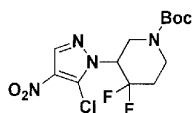
[1664] DCM (20 ml) 중의 D246 (2.00 g, 6.45 mmol)의 용액에 DAST (5.19 g, 32.3 mmol)를 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 적가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 300 ml의 포화 NaHCO₃에 붓고, DCM (150 ml×3)으로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 45-60%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D247 (2.20 g, 98%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1665] LCMS: 233 [M+H-100]⁺. t_R=2.21 mins. (LCMS 조건 3)

[1666] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 1.96-2.13 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[1667] 설명 D248

[1668] (±)-tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D248)



[1669]

[1670] THF (30 ml) 중의 D247 (2.20 g, 6.60 mmol)의 용액에 LiHDMS (THF 중의 1M, 20 ml, 20.0 mmol)를 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 적가하였다. 반응을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, THF (10 ml) 중의 C₂Cl₆ (3.12 g, 13.2 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (aq., 30 ml)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 30 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (100 ml×3)로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 57-67%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D248 (1.93 g, 80%)을 황색 오일로서 얻었다.

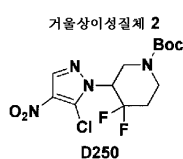
[1671] LCMS: 311 [M+H-56]⁺. t_R=2.845 mins. (LCMS 조건 3)

[1672] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 2.38-2.61 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[1673] 설명 D249 및 D250

[1674] 거울상이성질체 1: tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D249)

[1675] 거울상이성질체 2: tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D250)



[1676]

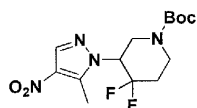
[1677] 표제 화합물 D249 (1.15 g) 및 D250 (1.35 g)은 키랄-HPLC (키랄팩 IB; 5 μm 4.6*250 mm; 상: Hex:IPA = 80:20; F: 1.0 ml/min W: 230 nm T: 30)를 사용하는 D248의 분리에 의하여 백색 고체로서 얻었다.

[1678] LCMS: 267 [M+H-100]⁺. t_R=2.31 mins. (LCMS 조건 3)

[1679] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[1680] 설명 D251

[1681] (±)-tert-부틸 4,4-디플루오로-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D251)



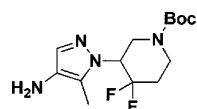
[1682]

[1683] DMF (8 ml) 및 물 (2 ml) 중의 D248 (3.2 g, 8.73 mmol)의 용액에 인산삼칼륨 (5.56 g, 26.2 mmol), 메틸보론 산 (3.66 g, 61.1 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.713 g, 0.873 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 마이크로파 하에서 1 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물을 첨가하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토 그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D251 (2.75 g, 7.94 mmol, 91% 수율)을 얻었다.

[1684] LCMS: 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.630$ mins. (LCMS 조건 1)

[1685] 설명 D252

[1686] (±)-tert-부틸 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D252)



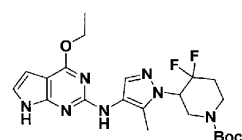
[1687]

[1688] 에탄올 (15 ml) 중의 D251 (1 g, 2.89 mmol), Pd/C (1.229 g, 1.155 mmol)의 혼합물을 수소 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D252 (0.913 g, 2.89 mmol, 100% 수율)를 얻었다.

[1689] LCMS: 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.116$ mins. (LCMS 조건 1)

[1690] 설명 D253

[1691] (±)-tert-부틸 3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D253)



[1692]

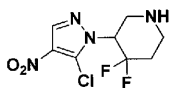
[1693] 이소부탄올 (15 ml) 중의 D252 (898 mg, 2.84 mmol), D1 (510 mg, 2.58 mmol), X-phos (246 mg, 0.516 mmol), Pd_2dba_3 (236 mg, 0.258 mmol), K_2CO_3 (1070 mg, 7.74 mmol)의 혼합물을 마이크로파 하에서 110℃로 1 시간 동안 조사하였다. EA를 첨가하고, 용액을 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D253 (760 mg, 1.592 mmol, 61.7% 수율)을 얻었다.

[1694] LCMS: 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.284$ mins. (LCMS 조건 1)

[1695] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.62-7.76 (m, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.22 (br. s., 1H), 4.73 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 4.33-4.53 (m, 2H), 4.03 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 2.31 (d, $J=12.96$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (br. s., 1H), 1.31-1.47 (m, 12H).

[1696] 설명 D254

[1697] (±)-3-(5-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘 (D254)



[1698]

[1699] MeOH (10 ml) 중의 D248 (1.93 g, 5.27 mmol)의 용액에 HCl/EtOAc (10 ml, 4M)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 40℃ 미만에서 농축시키고, 잔류물을 100 ml의 포화 NaHCO₃에 부었다. 그 후, 혼합물을 EtOAc (100 ml×2)로 추출하고, 추출물을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O=35-50%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D254 (850 mg, 61%)를 얻었다.

[1700] LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R=1.92 mins. (LCMS 조건 3)

[1701] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H).

[1702] 설명 D255 및 D256

[1703] 거울상이성질체 1: 3-(5-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D255)

[1704] 거울상이성질체 2: 3-(5-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D256)



[1705]

[1706] 1,2-디클로로에탄 (80 ml) 중의 D254 (850 mg, 3.20 mmol) 및 옥세탄-3-온 (576 mg, 7.99 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (2.03 g, 9.60 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 50 ml의 포화 Na₂CO₃ 수성액에 붓고, DCM (70 ml×3)으로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1-3:1-2:1)에 의하여 정제하여 표제 라세메이트 (820 mg, 80%)를 백색 고체로서 얻고, 이를 키랄-HPLC (키랄팩 IB 5 μm 4.6×250 mm; 상: Hex:EtOH=70:30; F: 1.0 ml/min; W: 230 nm; T:30)에 의하여 분리하여 표제 화합물 D255 (322 mg, 23% 수율, t_R=8.401 min) 및 D256 (322 mg, 23% 수율, t_R=9.439 min)을 얻었다.

[1707] LCMS: 323 [M+H]⁺. t_R=1.98 mins. (LCMS 조건 3)

[1708] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.56-4.71 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.13-2.38 (m, 3H).

[1709] 설명 D257

[1710] 거울상이성질체 1: 5-클로로-1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D257)



[1711]

[1712] EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) 중의 D255 (322 mg, 1.00 mmol)의 용액에 철 분말 (224 mg, 4.00 mmol) 및 NH₄Cl (212 mg, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 ml)로 용해시키고, 물 (50 ml)로 세정하였다. 수성층을 EtOAc (50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D257 (280 mg, 90%)을 적

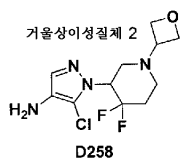
색 오일로서 얻었다.

[1713] LCMS: 293 $[M+H]^+$. $t_R=0.62$ mins. (LCMS 조건 3)

[1714] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.30 (s, 1H), 4.56-4.72 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 1H), 2.79-3.05 (m, 5H), 2.04-2.33 (m, 3H).

[1715] 설명 D258

[1716] 거울상이성질체 2: 5-클로로-1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D258)



[1717]

[1718] EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) 중의 D256 (322 mg, 1.00 mmol)의 용액에 철 분말 (224 mg, 4.00 mmol) 및 NH₄Cl (212 mg, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D258 (280 mg, 90%)을 적색 오일로서 얻었다.

[1719] LCMS: 293 $[M+H]^+$. $t_R=0.62$ mins. (LCMS 조건 3)

[1720] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.30 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 5H), 3.65-3.72 (m, 1H), 2.79-3.05 (m, 5H), 2.04-2.33 (m, 3H).

[1721] 설명 D259

[1722] 거울상이성질체 1: tert-부틸 3-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D259)



[1723]

[1724] EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) 중의 D250 (200 mg, 0.546 mmol)의 용액에 철 분말 (122 mg, 2.18 mmol) 및 NH₄Cl (115 mg, 2.18 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 50℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 25 ml의 물에 붓고, EtOAc (20 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 40-65%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D259 (145 mg, 79%)를 얻었다.

[1725] LCMS: 237 $[M+H-100]^+$. $t_R=1.96$ mins. (LCMS 조건 3)

[1726] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.29 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[1727] 설명 D260

[1728] 거울상이성질체 2: tert-부틸 3-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D260)



[1729]

[1730] EtOH/H₂O (10 ml/10 ml) 중의 D249 (480 mg, 1.31 mmol)의 용액에 철 분말 (440 mg, 7.86 mmol) 및 NH₄Cl (417 mg, 7.86 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 50℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 50 ml의 물에 붓고, EtOAc (50 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 30-60%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D260 (400 mg, 90%)을 얻었다.

[1731] LCMS: 237 [M+H-100]⁺. t_R=1.95 mins. (LCMS 조건 3)

[1732] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.29 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.08-3.85 (m, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[1733] 설명 D261

[1734] 거울상이성질체 1: tert-부틸 3-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D261)



[1735]

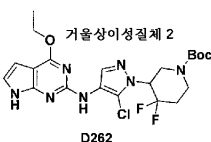
[1736] 디옥산 (6 ml) 중의 D259 (80 mg, 0.24 mmol), D1 (52 mg, 0.26 mmol), K₂CO₃ (263 mg, 1.90 mmol) 및 X-phos (17 mg, 0.036 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O=35-60%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D261 (40 mg, 34%)을 갈색 오일로서 얻었다.

[1737] LCMS: 499 [M+H]⁺. t_R=2.30 mins. (LCMS 조건 3)

[1738] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.28 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.18-3.89 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 12H).

[1739] 설명 D262

[1740] 거울상이성질체 2: tert-부틸 3-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D262)



[1741]

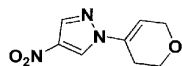
[1742] 디옥산 (12 ml) 중의 D260 (150 mg, 0.446 mmol), D1 (109 mg, 0.536 mmol), K₂CO₃ (492 mg, 3.57 mmol) 및 X-phos (32 mg, 0.067 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0.045 mmol)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1-3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D262 (55 mg, 25%)를 황색 고체로서 얻었다.

[1743] LCMS: 499 $[M+H]^+$. $t_R=2.30$ mins. (LCMS 조건 3)

[1744] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 3.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.14-3.86 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 12H).

[1745] 설명 D263

[1746] 1-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D263)



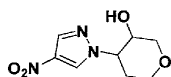
[1747]

[1748] DMF (300 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (12.0 g, 106 mmol) 및 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라 메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (16.0 g, 76.1 mmol), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (28.2 g, 141 mmol)의 현탁액에 피리딘 (33.5 g, 423 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 밤새 110°C에서 교반하였다. 혼합물을 $NH_3 \cdot H_2O$ (20%, 1,000 ml)에 붓고, 20 분 동안 교반한 후, EtOAc (300 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O (150 ml), 염수 (130 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1-0:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D258 (7.80 g, 52% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1749] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H).

[1750] 설명 D264

[1751] (\pm)-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3-올 (D264)



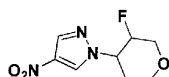
[1752]

[1753] THF (100 ml) 중의 D263 (5.80 g, 29.5 mmol)의 용액에 $BH_3 \cdot Me_2S$ (10 M, 15 ml, 150 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반하였다. NaOH (2 M, 45 ml)의 용액을 0°C에서 적가한 후, H_2O_2 (30%, 31 ml, 273 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 포화 Na_2SO_3 용액 (50 ml)으로 켄칭시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EA (80 ml \times 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D264 (2.1 g, 수율 34%)를 황색 고체로서 얻었다.

[1754] 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 4H), 3.50 (td, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H).

[1755] 설명 D265

[1756] (\pm)-1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D265)



[1757]

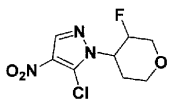
[1758] DCM (70 ml) 중의 D264 (1.90 g, 8.86 mmol)의 용액에 DAST (15 ml, 55.5 mmol)를 -70°C에서 질소 하에서 첨가 하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (200 ml)에 적하하여 켄칭시키고, DCM (50 ml \times 2)으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D265 (570 mg, 수율 31%)를 황색 고체로서 얻었

다.

[1759] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.91 (d, J = 48.9 Hz, 1H), 4.66-4.50 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H).

[1760] 설명 D266

[1761] (±)-5-클로로-1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-4-니트로-1H-피라졸 (D266)



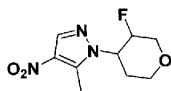
[1762]

[1763] THF (50 ml) 중의 D265 (650 mg, 3.00 mmol)의 용액에 LiHMDS (1.0 M, 6.5 ml, 6.5 mmol)를 N_2 보호와 함께 -70°C 에서 적가하였다. 반응을 -70°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. THF (5 ml) 중의 C_2Cl_6 (3.07 g, 13.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -70°C 에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (5 ml)으로 켄칭시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D266 (500 mg, 67% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1764] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H).

[1765] 설명 D267

[1766] (±)-1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D267)



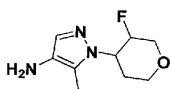
[1767]

[1768] 디옥산 (30 ml) 중의 D266 (500 mg, 2.00 mmol), $\text{MeB}(\text{OH})_2$ (360 mg, 6.00 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (636 mg, 6.00 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250 mg, 0.300 mmol)을 실온에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 100°C 에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D267 (330 mg, 수율 72%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1769] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.14 (s, 1H), 4.75 (d, J= 60.0 Hz, 1H), 4.68-4.48 (m, 1H), 4.33-4.16 (m, 2 H), 3.76-3.61 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H).

[1770] 설명 D268

[1771] (±)-1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D268)



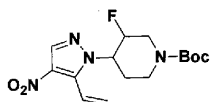
[1772]

[1773] MeOH (15 ml) 및 THF (10 ml) 중의 D267 (310 mg, 1.35 mmol) 및 Pd/C (120 mg, 10%)의 용액을 실온에서 H_2 하에 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH (5 ml)로 세정하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D268 (250 mg, 수율 93%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1774] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.14 (s, 1H), 4.81-4.43 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H).

[1775] 설명 D269

[1776] (±)-(트랜스)-tert-부틸 3-플루오로-4-(4-니트로-5-비닐-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D269)



[1777]

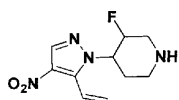
[1778] 디옥산 (10 ml) 및 물 (2 ml) 중의 D104 (700 mg, 2.01 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (775 mg, 5.03 mmol), Na₂CO₃ (640 mg, 6.03 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (180 mg, 0.22 mmol)의 용액을 120℃에서 질소 하에서 2 일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 50 ml의 물에 붓고, EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D269 (400 mg, 58 %)를 적색 오일로서 얻었다.

[1779] LCMS: 241 [M+H-100]⁺. t_R=2.24 mins. (LCMS 조건 3)

[1780] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.16 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 5.80-5.97 (m, 2H), 4.82-5.06 (m, 1H), 4.42-4.65 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1781] 설명 D270

[1782] (±)-(트랜스)-3-플루오로-4-(4-니트로-5-비닐-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D270)



[1783]

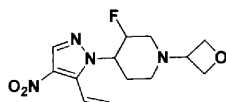
[1784] MeOH (5 ml) 중의 D269 (400 mg, 1.18 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 M, 5ml)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 농축시키고, 잔류물을 40 ml의 물에 붓고, EtOAc (40 ml×2)로 추출하였다. 수성층을 NaOH (aq., 2N, 10 ml)로 pH=9로 염기화하고, EtOAc (40 ml×3)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D270 (200 mg, 수율 70%)을 갈색 오일로서 얻었다.

[1785] LCMS: 241 [M+H]⁺. t_R=1.86 mins. (LCMS 조건 3)

[1786] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 5.81-5.96 (m, 2H), 4.81-5.07 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.04-2.30 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H).

[1787] 설명 D271

[1788] (±)-(트랜스)-3-플루오로-4-(4-니트로-5-비닐-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D271)



[1789]

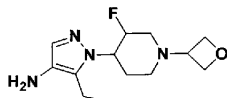
[1790] 1,2-디클로로에탄 (10 ml) 중의 D270 (200 mg, 0.83 mmol) 및 옥세탄-3-온 (150 mg, 2.08 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃을 실온에서 일부분씩 첨가하였다. 그 후, 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 40 ml의 포화 Na₂CO₃ 수용액에 붓고, DCM (40 ml×3)으로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (30-60% ACN/H₂O)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D271 (150 mg, 61% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1791] LCMS: 297 [M+H]⁺. t_R=1.94 mins. (LCMS 조건 3)

[1792] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.18 (s, 1H), 6.84-6.94 (m, 1H), 5.79-5.95 (m, 2H), 4.98-5.22 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 5H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H).

[1793] 설명 D272

[1794] (±)-(트랜스)-5-에틸-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D272)



[1795]

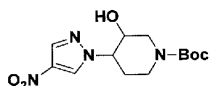
[1796] MeOH (5 ml) 중의 D271 (150 mg, 0.51 mmol) 및 Pd/C (10%, 50 mg)의 용액을 H_2 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 표제 생성물 D272 (125 mg, 91% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[1797] LCMS: 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.94$ mins. (LCMS 조건 3)

[1798] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.23 (s, 1H), 4.88-5.13 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 4H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[1799] 설명 D273

[1800] tert-부틸 3-히드록시-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D273)



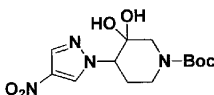
[1801]

[1802] DCM (500 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (8.43 g, 74.62 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 및 tert-부틸 7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (13.5 g, 67.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C 에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (100 ml)에 붓고, EtOAc (100 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (500 ml \times 2)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D273 (8.7 g, 41% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1803] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.99-2.65 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1804] 설명 D274

[1805] (±)-tert-부틸 4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (D274)

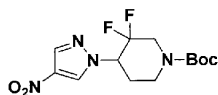


[1806]

[1807] DCM (200 ml) 중의 D273 (6.00 g, 19.2 mmol)의 현탁액에 DMP (10.6 g, 25.0 mmol)를 일부분씩 실온에서 첨가하였다. 반응을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이동상: 95% 물 및 5% CH_3CN 으로부터 20% 물 및 80% CH_3CN)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D274 (4.0 g, 66% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1808] 설명 D275

[1809] (±)-tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D275)



[1810]

[1811] DCM (60 ml) 중의 D274 (4.00 g, 12.9 mmol)의 용액에 DAST (8.31 g, 51.6 mmol)를 -78℃에서 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응을 2 시간 동안 0℃에서 교반한 후, 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 (50 ml)으로 5℃에서 퀀칭시킨 후, 50 ml의 물로 퀀칭하고, DCM (50 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (75 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1-5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D275 (1.65 g, 38% 수율)를 황색 발포체로서 얻었다.

[1812] LCMS: 233 [M+H-100]⁺. t_R=2.08 mins. (LCMS 조건 3)

[1813] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.29-4.71 (m, 3H), 2.94-3.31 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1814] 설명 D276

[1815] (±)-tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D276)



[1816]

[1817] 건조 THF (25 ml) 중의 D275 (1.40 g, 4.22 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1 M, 7.6 ml, 7.6 mmol)를 -78℃에서 N₂ 하에서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 상기 온도에서 교반한 후, 건조 THF (5 ml) 중의 헥사클로로에탄 (2.50 g, 10.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 30 분 동안 -78℃에서 추가로 교반하였다. 드라이 아이스 배스를 제거한 후 반응을 포화 NH₄Cl 용액 (30 ml)에 이어서 50 ml의 물로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1-5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D276 (1.13 g, 73% 수율)을 황색 발포체로서 얻었다.

[1818] LCMS: 267 [M+H-100]⁺. t_R=1.77 mins. (LCMS 조건 3)

[1819] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.25 (s, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 4.17-4.42 (m, 2H), 3.34-3.55 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1820] 설명 D277

[1821] (±)-tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D277)



[1822]

[1823] 디옥산 (12 ml) 중의 D276 (750 mg, 2.05 mmol), 메틸보론산 (1.1 g, 18 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (155 mg, 0.210 mmol)에 이어서 Na₂CO₃ (2M, 3.1 ml, 6.2 mmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 1 일 동안 환류 하에 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여과액을 물 (50 ml)로 희석하고, EtOAc (40 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=30:1-5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D277 (480 mg, 67% 수율)을 황색 발포체로서 얻었다.

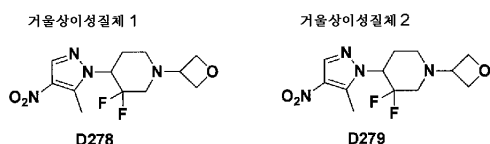
[1824] LCMS: 247 $[M+H]^+$. $t_R=1.74$ mins. (LCMS 조건 3)

[1825] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.15 (s, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 1H), 2.56-2.73 (m, 4H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1826] 설명 D278 및 D279

[1827] 거울상이성질체 1: 3,3-디플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D278)

[1828] 거울상이성질체 2: 3,3-디플루오로-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D279)



[1829]

[1830] HCl/디옥산 (4M, 10 ml) 중의 D277 (480 mg, 1.39 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 하에서 증발시켜 백색 고체를 얻었다. (LCMS: 247 $[M+H]^+$ $t_R=1.79$ mins. (LCMS 조건 3) 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (br s, 2H), 8.35 (s, 1H), 5.38-5.46 (m, 1H), 3.70-3.97 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 4H), 2.24-2.33 (m, 1H).) DCM (15 ml) 중의 중간체 (350 mg, 1.24 mmol) 및 옥세탄-3-온 (786 mg, 10.9 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반하였다. NaBH(OAc)₃ (1.18 g, 5.56 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액 (50 ml)으로 켄칭시킨 후, DCM (40 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1-1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 (250 mg, 66% 수율)을 황색 발포체로서 얻고, 이를 키랄 HPLC에 의하여 분리하여 표제 화합물 D278 (75 mg, $t_R=6.627$, 100% ee) 및 D279 (130 mg, $t_R=7.895$, 100% ee)를 백색 발포체로서 얻었다.

[1831] LCMS: 303 $[M+H]^+$. $t_R=1.82$ mins. (LCMS 조건 3)

[1832] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.15 (s, 1H), 4.61-4.72 (m, 4H), 4.33-4.42 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H). 2.70 (s, 3H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.34 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.10-2.17 (m, 1H).

[1833] 설명 D280

[1834] 거울상이성질체 1: 1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D280)



[1835]

[1836] MeOH (5 ml) 중의 D278 (100 mg, 0.330 mmol) 및 Pd/C (10%, 20 mg)의 혼합물을 3 시간 동안 H₂ 대기 (풍선) 하에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 D280 (70 mg, 78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1837] LCMS: 273 $[M+H]^+$. $t_R=1.63$ mins. (LCMS 조건 3)

[1838] 1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (s, 1H), 4.42-4.70 (m, 5H), 3.68-3.76 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H).

[1839] 설명 D281

[1840] 거울상이성질체 2: 1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D281)



[1841]

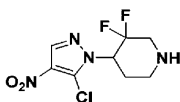
[1842] MeOH (5 ml) 중의 D279 (170 mg, 0.560 mmol) 및 Pd/C (10%, 50 mg)의 혼합물을 2 시간 동안 H₂ 대기 (풍선) 하에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물 D281 (80 mg, 52% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[1843] LCMS: 273 [M+H]⁺. t_R=1.63 mins. (LCMS 조건 3)

[1844] ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (s, 1H), 4.41-4.70 (m, 5H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 2H), 2.58-2.75 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.21- 2.36 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 1H).

[1845] 설명 D282

[1846] (±)-4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디플루오로피페리딘 (D282)



[1847]

[1848] MeOH (5 ml) 중의 D276 (750 mg, 2.05 mmol)의 교반 중인 용액에 HCl/디옥산 용액 (4N, 10 ml)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 D282 (650 mg)를 황색 고체로서 얻었다.

[1849] LCMS: 267 [M+H]⁺. t_R=1.30 mins. (LCMS 조건 3)

[1850] 설명 D283 및 D284

[1851] 거울상이성질체 1: 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D283)

[1852] 거울상이성질체 2: 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D284)



[1853]

[1854] 2개의 별도의 제조물에서 DCE (10 ml 및 50 ml) 중의 D282 (100 mg, 0.376 mmol 및 550 mg, 2.07 mmol) 및 옥세탄-3-온 (135 mg, 1.88 mmol 및 1.50 g, 20.7 mmol)의 교반 중인 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (238 mg, 1.13 mmol 및 2.18 g, 10.35 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 (밤새 및 15 시간 동안) 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 용액 (50 ml 및 100 ml)에 의하여 켄칭시키고, CH₂Cl₂ (50 ml×3 및 50 ml×4)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1 내지 1:1)에 의하여 정제하여 원하는 생성물 (60 mg 및 350 mg)을 무색 내지 황색 고체로서 얻었다. 그 후, 2개의 제조물을 함께 합하고, 키랄 HPLC (키랄팩 IA 5 μm 4.6×250 mm, MeOH/EtOH: 50/50, 1.0 ml/min)에 의하여 분리하여 표제 화합물 D283 (120 mg, t_R=9.694) 및 D284 (120 mg, t_R=11.664)를 황색 고체로서 얻었다.

[1855] LCMS: 323 [M+H]⁺. t_R=1.85 mins. (LCMS 조건 3)

[1856] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 4.72-4.60 (m, 4H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.24-3.02 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H).

[1857] 설명 D285

[1858] 거울상이성질체 1: 5-클로로-1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D285)



[1859]

[1860] EtOH (20 ml) 및 H₂O (20 ml) 중의 D283 (120 mg, 0.373 mmol)의 용액에 철 분말 (104 mg, 1.86 mmol) 및 NH₄Cl (100 mg, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 45℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, EtOH (80 ml)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D285 (100 mg)를 적색 고체로서 얻었다.

[1861] LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R=1.57 mins. (LCMS 조건 3)

[1862] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.31 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 4H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H).

[1863] 설명 D286

[1864] 거울상이성질체 2: 5-클로로-1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (D286)



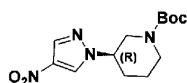
[1865]

[1866] EtOH (20 ml) 및 H₂O (20 ml) 중의 D284 (120 mg, 0.373 mmol)의 용액에 철 분말 (104 mg, 1.86 mmol) 및 NH₄Cl (100 mg, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 45℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, EtOH (80 ml)로 세정하였다. 합한 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D286 (100 mg)을 적색 고체로서 얻었다.

[1867] LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R=1.57 mins. (LCMS 조건 3)

[1868] 설명 D287

[1869] (R)-tert-부틸 3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D287)



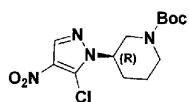
[1870]

[1871] THF (100 ml) 중의 (S)-tert-부틸 3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (4.50 g, 22.4 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (2.53 g, 22.4 mmol), PPh₃ (11.7 g, 44.8 mmol)의 용액에 DIAD (9.05 g, 44.8 mmol)를 실온에서 N₂ 하에서 서서히 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H₂O (100 ml)로 퀀칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 ml×3)로 추출하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 이어서 C18 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D287 (2.67 g, 40% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[1872] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1873] 설명 D288

[1874] (R)-tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D288)



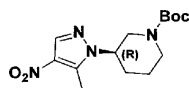
[1875]

[1876] THF (30 ml) 중의 D287 (1.20 g, 4.05 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 8 ml, 8 mmol)를 -70℃에서 N₂ 하에서 서서히 첨가하였다. 반응을 -70℃에서 45 분 동안 교반하고, THF (5 ml) 중의 헥사클로로에탄 (1.80 g, 7.60 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 반응을 -70℃에서 1 시간 동안 교반한 후, NH₄Cl aq. (5 ml)에 의하여 켄칭시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D288 (1.2 g, 90% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1877] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 4.40-4.06 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (td, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[1878] 설명 D289

[1879] (R)-tert-부틸 3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D289)



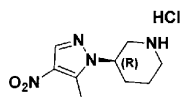
[1880]

[1881] 디옥산 (40 ml) 및 H₂O (5 ml) 중의 D288 (1.20 g, 3.62 mmol), 메틸보론산 (2.17 g, 36.2 mmol), Na₂CO₃ (3.84 g, 36.2 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (440 mg, 0.543 mmol)의 혼합물을 밤새 N₂ 하에서 100℃에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D289 (900 mg, 90% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1882] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.09 (s, 1H), 4.27-4.03 (m, 3H), 3.15 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H).

[1883] 설명 D290

[1884] (R)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 염산염 (D290)



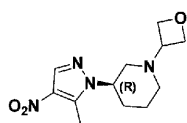
[1885]

[1886] 3N HCl/디옥산 (15 ml)의 용액에 D289 (900 mg, 8.98 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 농축시켜 표제 생성물 D290 (700 mg 98%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1887] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25 (br s, 2H), 8.33 (s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.09-1.90 (m, 4H).

[1888] 설명 D291

[1889] (R)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D291)



[1890]

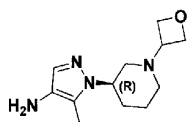
[1891] DCM (30 ml) 중의 D290 (500 mg, 2.03 mmol) 및 옥세탄-3-온 (1.46 g, 20.3 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (2.16

g, 10.2 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 NaHCO_3 용액 (15 ml)으로 켄칭시키고, DCM (30 ml \times 2)으로 추출하였다. DCM을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의하여 정제하여 표제 생성물 D291 (400 mg, 수율 74%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1892] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.07 (s, 1 H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J =10.5 Hz, 1H), 2.02-1.71 (m, 5H).

[1893] 설명 D292

[1894] (R)-5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D292)



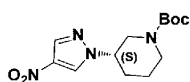
[1895]

[1896] MeOH (30 ml) 중의 D291 (400 mg, 1.50 mmol) 및 Pd/C (200 mg, 10% 젖음)의 용액을 30℃에서 H_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH (5 ml)로 세정하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D292 (300 mg, 85% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1897] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.15 (s, 1 H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.32 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.71 (m, 5H).

[1898] 설명 D293

[1899] (S)-tert-부틸 3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D293)



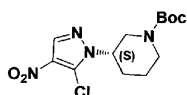
[1900]

[1901] THF (100 ml) 중의 (R)-tert-부틸 3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (5.00 g, 24.7 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (2.80 g, 24.7 mmol), PPh_3 (13.0 g, 49.4 mmol)의 용액에 DIAD (10.0 g, 49.4 mmol)를 실온에서 N_2 보호와 함께 서서히 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O (100 ml)로 켄칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EA (100 ml \times 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1) 및 플래쉬 C18 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D293 (3.10 g, 42% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[1902] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1903] 설명 D294

[1904] (S)-tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D294)



[1905]

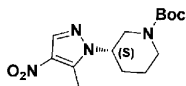
[1906] THF (30 ml) 중의 D293 (1.20 g, 4.05 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1M, 8 ml, 8 mmol)를 -70℃에서 N_2 대기 하에서 서서히 첨가하였다. 반응을 상기 온도에서 45 분 동안 교반하였다. THF (5 ml) 중의 헥사클로로에탄 (1.80 g, 7.60 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, NH_4Cl aq. (5 ml)에 의하여 켄칭시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그

래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D294 (1.1 g, 83% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1907] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 4.42-4.07 (m, 3H), 3.18 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 2.82 (td, J= 12.0, 2.4 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[1908] 설명 D295

[1909] (S)-tert-부틸 3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D295)



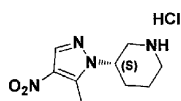
[1910]

[1911] 디옥산 (40 ml) 및 H_2O (5 ml) 중의 D294 (1.10 g, 3.32 mmol), 메틸보론산 (1.72 g, 33.2 mmol), Na_2CO_3 (3.50 g, 33.2 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (407 mg, 0.498 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 N_2 하에서 100°C 에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D295 (830 mg, 81% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[1912] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.09 (s, 1H), 4.23-4.03 (m, 3H), 3.15 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1 H).

[1913] 설명 D296

[1914] (S)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 염산염 (D296)



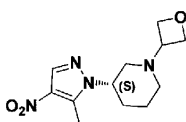
[1915]

[1916] 3N HCl/디옥산의 용액 (15 ml)에 D295 (830 mg, 2.68 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 농축시켜 표제 화합물 D296 (600 mg 91%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1917] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.39 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 4.91-4.77 (m, 1H), 3.44 (dd, J= 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3 H), 2.09-1.90 (m, 4H).

[1918] 설명 D297

[1919] (S)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D297)



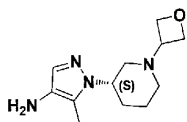
[1920]

[1921] DCM (30 ml) 중의 D296 (500 mg, 2.03 mmol) 및 옥세탄-3-온 (1.46 g, 20.3 mmol)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.16 g, 10.2 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반한 후, NaHCO_3 (15 ml)로 킨칭시키고, DCM (30 ml \times 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 (EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D297 (400 mg, 수율 74%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1922] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.07 (s, 1 H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.40 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.02-1.86 (m, 5H).

[1923] 설명 D298

[1924] (S)-5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D298)



[1925]

[1926] MeOH (30 ml) 중의 D297 (350 mg, 1.31 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg, 10% 젖음)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 1 atm H₂와 함께 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH (5 ml)로 세정하였다. 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D298 (283 mg, 91% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1927] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.15 (s, 1 H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.33 (t, J= 10.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.73 (m, 5H).

[1928] 설명 D299

[1929] 3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부탄올 (D299)

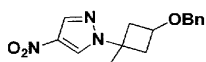


[1930]

[1931] 메틸마그네슘 브로마이드 (34.0 ml, 34.0 mmol)를 톨루엔 (40 ml) 및 THF (4.00 ml) 중의 3-(벤질옥시)시클로부탄올 (4 g, 22.70 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 수성 NH₄Cl 용액에 의하여 켄칭시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 0.05% TFA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D299 (800 mg, 4.16 mmol, 18.33% 수율)를 얻었다.

[1932] 설명 D300

[1933] 1-(3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부틸)-4-니트로-1H-피라졸 (D300)



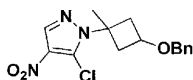
[1934]

[1935] THF (20 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (471 mg, 4.16 mmol), 트리페닐포스핀 (2,183 mg, 8.32 mmol), D299 (800 mg, 4.16 mmol)의 용액에 DIAD (1.618 ml, 8.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 20% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D300을 얻었다.

[1936] LCMS: 288 [M+H]⁺. t_R=3.742 mins. (LCMS 조건 1)

[1937] 설명 D301

[1938] 1-(3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부틸)-5-클로로-4-니트로-1H-피라졸 (D301)



[1939]

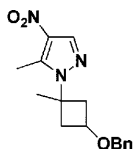
[1940] THF (30 ml) 중의 D300 (1,200 mg, 4.18 mmol)의 용액에 LiHMDS (6.26 ml, 6.26 mmol, THF 중의 1M)를 -78℃에서 1 시간 동안 적가하였다. 그 후, THF (5 ml) 중의 퍼클로로에탄 (1,483 mg, 6.26 mmol)을 첨가하고, 반응을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 NH₄Cl (30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 20% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D301 (1 g, 3.11 mmol, 74.4% 수율)을 얻었다.

[1941] LCMS: 322 $[M+H]^+$. $t_R=4.090$ mins. (LCMS 조건 1)

[1942] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.47 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 4.85 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).

[1943] 설명 D302

[1944] 1-(3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부틸)-5-메틸-4-니트로-1H-피라졸 (D302)



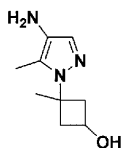
[1945]

[1946] DMF (8 ml) 및 물 (2 ml) 중의 D301 (900 mg, 2.80 mmol), 메틸보론산 (1,172 mg, 19.58 mmol), 인산칼륨 (1,781 mg, 8.39 mmol) 및 $PdCl_2(dtbpf)$ (182 mg, 0.280 mmol)의 혼합물을 마이크로파에 의하여 $100^\circ C$ 로 1 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 20% EA)를 사용하여 정제하여 표제 화합물 D302 (1,050 mg, 3.48 mmol)를 얻었다.

[1947] LCMS: 302 $[M+H]^+$. $t_R=3.87$ mins. (LCMS 조건 1)

[1948] 설명 D303

[1949] 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-메틸시클로부탄올 (D303)



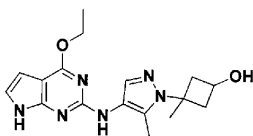
[1950]

[1951] 메탄올 (10 ml) 중의 D302 (230 mg, 0.763 mmol) 및 Pd/C (81 mg, 0.076 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 D303 (120 mg, 0.662 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

[1952] LCMS: 182 $[M+H]^+$. $t_R=3.32$ mins. (LCMS 조건 1)

[1953] 설명 D304

[1954] 3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-3-메틸시클로부탄올 (D304)



[1955]

[1956] 이소부탄올 (12 ml) 중의 D303 (431 mg, 2.378 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (986 mg, 7.13 mmol), Pd_2dba_3 (218 mg, 0.238 mmol), D1 (470 mg, 2.378 mmol), X-phos (227 mg, 0.476 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 마이크로파에 의하여 $110^\circ C$ 로 1 시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중의 30% MeOH)에 의하여 정제하여 화합물 D304 (650 mg, 1.898 mmol, 80% 수율)를 얻었다.

[1957] LCMS: 343 $[M+H]^+$. $t_R=2.25$ mins. (LCMS 조건 1)

[1958] 설명 D305

[1959] tert-부틸 1-메틸-7-옥사-3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 (D305)



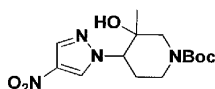
[1960]

[1961] DCM (200 ml) 중의 tert-부틸 3-메틸-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (13.5 g, 68.5 mmol)의 용액에 m-CPBA (23.6 g, 137 mmol)를 0℃에서 40 분 동안 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 Na₂CO₃ (50 ml) 용액에 부은 후, DCM (50 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1-6:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D305 (9.70 g, 수율 66%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1962] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 3.69-3.54 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.06-1.81 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).

[1963] 설명 D306

[1964] (±)-(트랜스)-tert-부틸 3-히드록시-3-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D306)



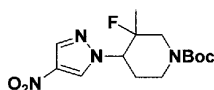
[1965]

[1966] DMF (500 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (5.66 g, 50.1 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (29.7 g, 91.1 mmol) 및 D305 (9.70 g, 45.5 mmol)를 첨가하였다. 반응을 100℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 물 (100 ml)에 붓고, DCM (100 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (300 ml×2)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 디에틸 에테르 (200 ml)로 분쇄하여 표제 화합물 D306 (8.1 g, 수율 54%)을 백색 고체로서 얻었다.

[1967] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.53-4.35 (m, 1H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.78-3.66 (br s, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (s, 3H).

[1968] 설명 D307

[1969] (±)-(시스)-tert-부틸 3-플루오로-3-메틸-4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D307)



[1970]

[1971] DCM (500 ml) 중의 D306 (8.10 g, 24.8 mmol)의 용액에 DAST (12.0 g, 74.55 mmol)를 -78℃에서 N₂ 하에서 30 분 동안 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 (300 ml)으로 5℃에서 켄칭시킨 후, DCM (200 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=8:1 내지 5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D307 (4.5 g, 55% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

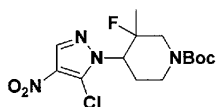
[1972] LCMS: 273 [M+H-55]⁺. t_R=2.622 mins. (LCMS 조건 3)

[1973] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.40-4.18 (m, 3H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, J = 22.8 Hz, 3H).

[1974] 설명 D308

[1975] (±)-(시스)-tert-부틸 4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-3-플루오로-3-메틸피페리딘-1-카르복실레이트

(D308)



[1976]

[1977]

건조 THF (100 ml) 중의 D307 (4.2 g, 12.8 mmol)의 용액에 LiHMDS (THF 중의 1 M, 19.2 ml, 19.2 mmol)를 -78 °C에서 N₂ 하에서 1 시간 동안 적가하였다. 그 후, 건조 THF (5 ml) 중의 헥사클로로에탄 (6.06 g, 25.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액 (100 ml)으로 퀀칭시킨 후, EtOAc (100 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (100 ml)로 세정하고, 농축시켜 황색 고체를 얻고, 이를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=8:1-5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D308 (4.2 g, 수율 85%)을 황색 고체로서 얻었다.

[1978]

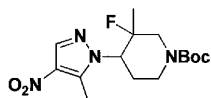
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, J = 22.8 Hz, 3H).

[1979]

설명 D309

[1980]

(±)-(시스)-tert-부틸 3-플루오로-3-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트 (D309)



[1981]

[1982]

디옥산/H₂O (12 ml/8 ml) 중의 D308 (2.10 g, 5.8 mmol), 메틸보론산 (0.696 g, 11.6 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (0.520 g, 0.580 mmol)에 이어서 Na₂CO₃ (1.84 g, 17.4 mmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=8:1-5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D309 (1.7 g, 수율 89%)를 백색 고체로서 얻었다.

[1983]

LCMS: 287 [M-55]⁺. t_R=2.458 mins. (LCMS 조건 3)

[1984]

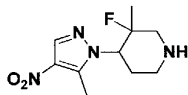
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.11 (s, 1H), 4.41-4.17 (m, 3H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (d, J = 23.1 Hz, 3H).

[1985]

설명 D310

[1986]

(±)-(시스)-3-플루오로-3-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D310)



[1987]

[1988]

MeOH (24 ml) 중의 D309 (1.00 g, 2.92 mmol)의 용액에 진한 HCl (12 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반한 후, Na₂CO₃으로 pH=10으로 산성화하였다. 혼합물을 EA (30 ml×3)로 추출하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 D310 (700 mg, 수율 99%)을 황색 오일로서 얻었다.

[1989]

LCMS: 243 [M+H]⁺. t_R=0.645 mins. (LCMS 조건 3)

[1990]

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.11 (s, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.69 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.29 (d, J = 23.7 Hz, 3H).

[1991]

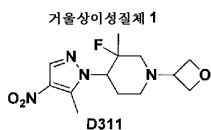
설명 D311 및 D312

[1992]

거울상이성질체 1: (시스)-3-플루오로-3-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘

(D311)

[1993] 거울상이성질체 2: (시스)-3-플루오로-3-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D312)



[1994]

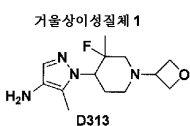
[1995] DCE (20 ml) 중의 D310 (700 mg, 2.89 mmol) 및 옥세탄-3-온 (500 mg, 6.93 mmol)의 혼합물을 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.10 g, 14.4 mmol)으로 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응을 포화 NaHCO_3 용액 (20 ml)으로 퀀칭시킨 후, DCM (20 ml \times 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-1:1)에 의하여 정제하여 라세메이트를 얻고, 이를 키랄 HPLC에 의하여 추가로 분리하여 표제 화합물 D311 (t_R =5.953 min, 260 mg) 및 D312 (t_R =6.759 min, 250 mg)를 백색 고체로서 얻었다.

[1996] LCMS: 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =2.276 mins. (LCMS 조건 3)

[1997] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.12 (s, 1H), 4.71-4.57 (m, 4H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.68 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.36 (d, J = 23.7 Hz, 3H).

[1998] 설명 D313

[1999] 거울상이성질체 1: (시스)-1-(3-플루오로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H 피라졸-4-아민 (D313)



[2000]

[2001] MeOH/THF (10 ml/10 ml) 중의 D311 (210 mg, 0.705 mmol) 및 Pd/C (10%, 42 mg)의 혼합물을 밤새 H_2 대기 (풍선) 하에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 D313 (189 mg, 수율 99%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2002] LCMS: 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.726 mins. (LCMS 조건 3)

[2003] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.19 (s, 1H), 4.69-4.56 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.18 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.30 (d, J = 23.7 Hz, 3H).

[2004] 설명 D314

[2005] 거울상이성질체 2: (시스)-1-(3-플루오로-3-메틸-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H 피라졸-4-아민 (D314)



[2006]

[2007] MeOH/THF (10 ml/10 ml) 중의 D312 (250 mg, 0.84 mmol) 및 Pd/C (10%, 50 mg)의 혼합물을 밤새 H_2 대기 (풍선) 하에서 교반하였다. 반응을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 D314 (240 mg, 수율 99%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2008] LCMS: 269 $[M+H]^+$. $t_R=1.726$ mins. (LCMS 조건 3)

[2009] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.17 (s, 1H), 4.69-4.54 (m, 4H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.72-2.46 (m, 3H), 2.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 23.7$ Hz, 3H).

[2010] 설명 D315

[2011] (±)-tert-부틸 2-히드록시모르폴린-4-카르복실레이트 (D315)



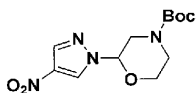
[2012]

[2013] 에틸 아세테이트 (80 ml) 중의 모르폴린-2-올 염산염 (2.00 g, 14.3 mmol)의 현탁액에 $(Boc)_2O$ (4.65 g, 21.5 mmol) 및 DIPEA (5.53 g, 42.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 N_2 하에서 환류하였다. 물 (50 ml)을 첨가하고, 반응을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (50 ml \times 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 ml \times 2)로 세정한 후, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D315 (3.45 g)를 담황색 고체로서 얻었다.

[2014] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.91-4.87 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.2$ and 5.4 Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

[2015] 설명 D316

[2016] (±)-tert-부틸 2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (D316)



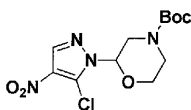
[2017]

[2018] 무수 THF (65 ml) 중의 D315 (3.27 g, 16.1 mmol), 4-니트로-1H-피라졸 (1.82 g, 16.1 mmol), PPh_3 (6.33 g, 24.2 mmol)의 용액에 DIAD (4.89 g, 24.2 mmol)를 0°C에서 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 황색 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응을 물 (100 ml)로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트 (80 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml \times 2)로 세정한 후, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=12:1)에 의하여 정제하고, C18 (20-40% CH_3CN/H_2O)로 추가로 정제하여 표제 화합물 D316 (2.4 g, 수율 50%)을 백색 진한 오일로서 얻었다.

[2019] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.48 (dd, $J = 7.2, 3.3$ Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.61 (dd, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[2020] 설명 D317

[2021] (±)-tert-부틸 2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (D317)



[2022]

[2023] THF (10 ml) 중의 D316 (474 mg, 1.59 mmol)의 용액에 LiHMDS (3.18 ml, 1M)를 -70°C에서 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 -65°C 미만에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, THF (2 ml) 중의 C_2Cl_6 (753 mg, 3.18 mmol)의 용액을 -65°C에서 첨가하고, 혼합물을 -65°C 미만에서 또 다른 1 시간 동안 교반하였다. 반응을

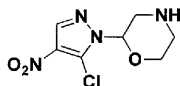
NH₄Cl (20 ml, 포화)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 ml×2)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D317 (470 mg, 수율 89%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2024] LCMS: t_R=2.04 mins. (LCMS 조건 3)

[2025] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.21 (s, 1H), 5.56 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

[2026] 설명 D318

[2027] (±)-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)모르폴린 (D318)



[2028]

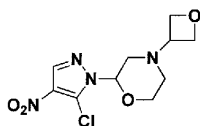
[2029] 무수 DCM (4 ml) 중의 D317 (160 mg, 0.48 mmol)의 용액에 ZnBr₂ (216 mg, 0.96 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 N₂ 하에서 교반하였다. 반응을 Cs₂CO₃ 용액 (10 ml, pH ~ 12)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 D318 (110 mg, 수율 100%)을 담황색 오일로서 얻었다.

[2030] LCMS: 233 [M+H]⁺. t_R=1.88 mins. (LCMS 조건 3)

[2031] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 13.5 and 3.3 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H).

[2032] 설명 D319

[2033] (±)-2-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4-(옥세탄-3-일)모르폴린 (D319)



[2034]

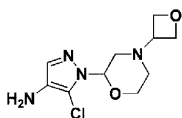
[2035] DCM (3 ml) 및 MeOH (5 ml) 중의 D318 (110 mg, 0.48 mmol)의 용액에 옥세탄-3-온 (0.3 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, NaBH₃CN (151 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응을 Cs₂CO₃ 용액 (20 ml, pH ~ 12)으로 워크업 처리하고, DCM (30 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 (H₂O 중의 15-40% CH₃CN)로 정제하여 표제 화합물 D319 (26 mg, 수율 19%)을 담황색 오일로서 얻었다.

[2036] LCMS: 289 [M+H]⁺. t_R=2.05 mins. (LCMS 조건 3)

[2037] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.19 (s, 1H), 5.71-5.67 (m, 1H), 4.73-4.59 (m, 4H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.88 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H).

[2038] 설명 D320

[2039] (±)-5-클로로-1-(4-(옥세탄-3-일)모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-아민 (D320)



[2040]

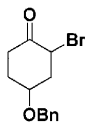
[2041] EtOH (3 ml) 중의 D319 (105 mg, 0.36 mmol)의 용액에 물 (3 ml) 중의 철 분말 (101 mg, 1.80 mmol) 및 NH₄Cl (39 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 C18 (H₂O 중의 10-25% CH₃CN)로 정제하여 표제 화합물 D320 (70 mg, 수율 75%)을 무색 오일로서 얻었다.

[2042] LCMS: 259 [M+H]⁺. t_R=1.492 mins. (LCMS 조건 3)

[2043] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.29 (s, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 4H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H).

[2044] 설명 D321

[2045] 시스/트랜스-4-(벤질옥시)-2-브로모시클로헥사논 (D321)



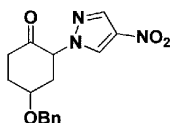
[2046]

[2047] 디에틸 에테르 (200 ml) 중의 4-(벤질옥시)시클로헥사논 (8.4 g, 41.1 mmol)의 냉각된 용액에 브로민 (2.119 ml, 41.1 mmol)을 빙수 냉각 하에서 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 포화 aq. 티오황산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 (PE 중의 15-25% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D321 (10 g, 35.3 mmol, 86% 수율)을 얻었다.

[2048] LCMS: 305 [M+Na]⁺. t_R=3.537 mins. (LCMS 조건 1)

[2049] 설명 D322

[2050] 시스/트랜스-4-(벤질옥시)-2-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥사논 (D322)



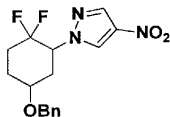
[2051]

[2052] DMF (70 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (4.0 g, 35.4 mmol), D321 (10.02 g, 35.4 mmol), 탄산칼륨 (9.78 g, 70.7 mmol)의 용액을 40℃로 16 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물을 첨가하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 40-45% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D322 (7.59 g, 24.07 mmol, 68.0% 수율)를 얻었다.

[2053] LCMS: 316 [M+H]⁺. t_R=3.824 mins. (LCMS 조건 1)

[2054] 설명 D323

[2055] 시스/트랜스-1-(5-(벤질옥시)-2,2-디플루오로시클로헥실)-4-니트로-1H-피라졸 (D323)



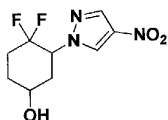
[2056]

[2057] DCM (90 ml) 중의 D322 (7.59 g, 24.07 mmol)의 용액에 DAST (15.90 ml, 120 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 또 다른 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 25-30% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D323 (6.32 g, 18.74 mmol, 78% 수율)을 얻었다.

[2058] LCMS: 338 [M+H]⁺. t_R=3.824 mins. (LCMS 조건 1)

[2059] 설명 D324

[2060] 시스/트랜스-4,4-디플루오로-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥산올 (D324)



[2061]

[2062] 아세트니트릴 (15 ml) 중의 D323 (6.32 g, 18.74 mmol), 트리페닐포스핀 (11.57 g, 33.7 mmol)의 용액을 100℃로 밀폐된 시험관 내에서 16 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 75-85% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D324 (4.61 g, 99% 수율)를 얻었다.

[2063] LCMS: 248 [M+H]⁺. t_R=2.460 mins. (LCMS 조건 1)

[2064] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.17 (br. s., 1H), 2.46 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 1H).

[2065] 설명 D325

[2066] (±)-4,4-디플루오로-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥사논 (D325)



[2067]

[2068] DCM (50 ml) 중의 D324 (1.82 g, 7.36 mmol)의 용액에 테스-마틴 페리옥시디안 (6.25 g, 14.72 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 60-70% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D325 (1.6 g, 6.53 mmol, 89% 수율)를 얻었다.

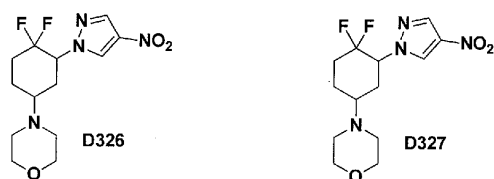
[2069] LCMS: 246 [M+H]⁺. t_R=3.112 mins. (LCMS 조건 1)

[2070] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.45 (dt, J=6.11, 13.69 Hz, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.33-2.48 (m, 2H).

[2071] 설명 D326 및 D327

[2072] (±)-트랜스-4-(4,4-디플루오로-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥실)모르폴린 (D326)

[2073] (±)-시스-4-(4,4-디플루오로-3-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥실)모르폴린 (D327)



[2074]

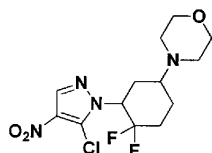
[2075] DCE (150 ml) 중의 D325 (2.7 g, 11.01 mmol), 모르폴린 (1.919 ml, 22.02 mmol), 아세트산 (0.630 ml, 11.01 mmol)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (4.67 g, 22.02 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 또 다른 5 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (100% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D326 (1.71 g, 5.41 mmol, 49.1% 수율) 및 D327 (240 mg, 0.759 mmol, 6.89% 수율)을 얻었다.

[2076] D321: LCMS: 317 [M+H]⁺. t_R=2.011 mins. (LCMS 조건 1)

[2077] D322: LCMS: 317 [M+H]⁺. t_R=1.929 mins. (LCMS 조건 1)

[2078] 설명 D328

[2079] (±)-트랜스-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로시클로헥실)모르폴린 (D328)



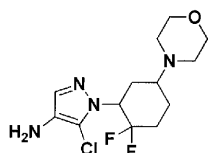
[2080]

[2081] THF (50 ml) 중의 D326 (1.71 g, 5.41 mmol)의 용액에 LiHMDS (8.11 ml, 8.11 mmol, THF 중의 1M)를 -78℃에서 1 시간 동안 적가하였다. 그 후, THF (5 ml) 중의 피클로로에탄 (1.920 g, 8.11 mmol)을 첨가하고, 반응을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (20 ml)에 붓고, EA (30 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (100% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D328 (1.69 g, 4.82 mmol, 89% 수율)을 얻었다.

[2082] LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R=2.205 mins. (LCMS 조건 1)

[2083] 설명 D329

[2084] (±)-트랜스-5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-아민 (D329)



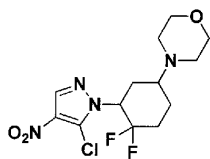
[2085]

[2086] 물 (27 ml) 중의 D328 (1.69 g, 4.82 mmol)의 용액에 염화암모늄 (1.289 g, 24.09 mmol), 철 (1.614 g, 28.9 mmol) 및 에탄올 (18.00 ml)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 70℃에서 1 시간 동안 교반하고, DCM으로 회석하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추가로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D329 (1.58 g, 4.93 mmol)를 얻었다.

[2087] LCMS: 321 [M+H]⁺. t_R=1.153 mins. (LCMS 조건 1)

[2088] 설명 D330

[2089] (±)-시스-4-(3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-4,4-디플루오로시클로헥실)모르폴린 (D330)



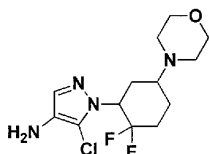
[2090]

[2091] THF (8 ml) 중의 D327 (240 mg, 0.759 mmol)의 용액에 LiHMDS (1.138 ml, 1.138 mmol, THF 중의 1M)를 -78℃에서 1 시간 동안 적가하였다. 그 후, THF (2 ml) 중의 퍼클로로에탄 (269 mg, 1.138 mmol)을 첨가하고, 반응을 -78℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (5 ml)에 붓고, EA (8 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE 중의 55-60% EA)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D330 (200 mg, 0.570 mmol, 75% 수율)을 얻었다.

[2092] LCMS: 351 [M+H]⁺. t_R=2.509 mins. (LCMS 조건 1)

[2093] 설명 D331

[2094] (±)-시스-5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-아민 (D331)



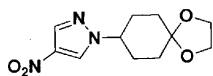
[2095]

[2096] 물 (9 ml) 중의 D330 (200 mg, 0.570 mmol)의 용액에 염화암모늄 (153 mg, 2.85 mmol), 철 (191 mg, 3.42 mmol) 및 에탄올 (6 ml)을 첨가하였다. 그 후, 반응을 70℃에서 1 시간 동안 교반하고, DCM으로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 수성층을 DCM으로 추가로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D331 (160 mg, 0.499 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

[2097] LCMS: 321 [M+H]⁺. t_R=1.020 mins. (LCMS 조건 1)

[2098] 설명 D332

[2099] 4-니트로-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-피라졸 (D332)



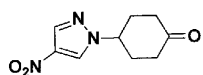
[2100]

[2101] THF (50 ml) 중의 4-니트로-1H-피라졸 (2 g, 17.69 mmol), DIAD (6.88 ml, 35.4 mmol) 및 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올 (3.08 g, 19.46 mmol)의 용액에 Ph₃P (9.28 g, 35.4 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EA 중에 재용해시켰다. 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D332 (4.48 g, 17.69 mmol, 100% 수율)를 얻었다.

[2102] LCMS: 254 [M+H]⁺. t_R=2.641 mins. (LCMS 조건 1)

[2103] 설명 D333

[2104] 4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥사논 (D333)



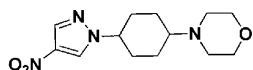
[2105]

[2106] 아세톤 (30 ml) 중의 D332 (4.48 g, 17.69 mmol)의 용액에 HCl (15 ml, 17.69 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 수성 NaHCO₃ 용액을 혼합물에 pH ~8.0이 될 때까지 첨가한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물 (15 ml)로 희석하고, EA (10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D333 (623.2 mg, 2.98 mmol, 16.84% 수율)을 얻었다.

[2107] LCMS: 210 [M+H]⁺. t_R=2.020 mins. (LCMS 조건 2)

[2108] 설명 D334

[2109] 4-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥사논 (D334)



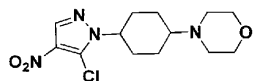
[2110]

[2111] DCM (10 ml) 중의 D333 (500 mg, 2.390 mmol), 모르폴린 (416 mg, 4.78 mmol) 및 HOAc (5 방울)의 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (557 mg, 2.63 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 또 다른 4 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃ 용액을 사용하여 pH~8.0이 될 때까지 염기화하였다. 그 후, 혼합물을 물 (15 ml)로 희석하고, DCM (10 ml×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 D334 (402.5 mg, 1.436 mmol, 60.1% 수율)를 얻었다.

[2112] LCMS: 281 [M+H]⁺. t_R=1.225 mins. (LCMS 조건 1)

[2113] 설명 D335

[2114] 4-(4-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥실)모르폴린 (D335)



[2115]

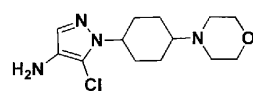
[2116] THF (10 ml) 중의 D334 (458 mg, 1.634 mmol)의 용액에 LiHMDS (2.451 ml, 2.451 mmol)를 -78℃에서 질소 하에서 적가하였다. 1 시간 동안 -78℃에서 교반한 후 피클로로에탄 (580 mg, 2.451 mmol)을 첨가하고, 반응을 -78℃에서 또 다른 2 시간 동안 교반하였다. 물 (15 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 EA (10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산염 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE: 0 내지 40%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D335 (253.8 mg, 0.806 mmol, 49.4% 수율)를 얻었다.

[2117] LCMS: 315 [M+H]⁺. t_R=1.955 mins. (LCMS 조건 1)

[2118] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.60 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.39 (br. s., 3H), 2.20 - 1.98 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (t, J=13.0 Hz, 2H).

[2119] 설명 D336

[2120] 5-클로로-1-(4-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-아민 (D336)



[2121]

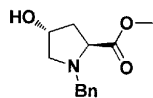
[2122] 에탄올 (10 ml) 및 물 (15.00 ml) 중의 D335 (253.8 mg, 0.806 mmol), 철 (270 mg, 4.84 mmol) 및 염화암모늄 (216 mg, 4.03 mmol)을 70℃에서 19 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D336 (202.1 mg, 0.710 mmol,

88% 수율)을 얻었다.

[2123] LCMS: 285 $[M+H]^+$. $t_R=0.54$ mins. (LCMS 조건 1)

[2124] 설명 D337

[2125] (2S,4R)-메틸 1-벤질-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (D337)



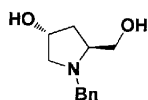
[2126]

[2127] DCM (500 ml) 중의 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 염산염 (50.0 g, 276 mmol) 및 BnBr (48.0 g, 276 mmol)의 용액에 TEA (92.0 g, 911 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D337 (40.0 g, 62%)을 무색 오일로서 얻었다.

[2128] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.31-7.22 (m 5H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 5H), 3.31 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H).

[2129] 설명 D338

[2130] (3R,5S)-1-벤질-5-(히드록시메틸)피롤리딘-3-올 (D338)



[2131]

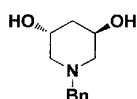
[2132] THF (500 ml) 중의 $LiAlH_4$ (26.0 g, 680 mmol)의 현탁액을 얼음-배쓰 하에서 THF (240 ml) 중의 D337 (40.0 g, .170 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물을 0℃에서 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 EtOAc (300 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D338 (22.0 g, 63%)을 무색 오일로서 얻었다.

[2133] LCMS: 208 $[M+H]^+$. $t_R=1.486$ mins. (LCMS 조건 3)

[2134] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.34-7.23 (m, 5H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.37 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H)

[2135] 설명 D339

[2136] (3R,5R)-1-벤질피페리딘-3,5-디올 (D339)



[2137]

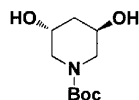
[2138] 트리플루오로아세트산 무수물 (19.6 ml, 138 mmol)을 THF (900 ml) 중의 D338 (22.0 g, 106 mmol)의 용액에 적가한 후, 0℃로 냉각시켰다. 1 시간 후, TEA (66.0 ml, 476 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20 분 동안 교반한 후, 환류 하에 60 시간 동안 가열하였다. 수성 2.5M NaOH 용액 (900 ml)을 첨가한 후, 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (400 ml×3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 20:1 내지 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D339 (16.5 g, 75%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2139] LCMS: 208 $[M+H]^+$. $t_R=2.052$ mins. (LCMS 조건 3)

[2140] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.34-7.26 (m, 5H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H).

[2141] 설명 D340

[2142] (3R,5R)-tert-부틸 3,5-di히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (D340)



[2143]

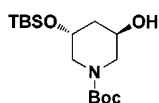
[2144] EtOH (100 ml) 중의 D339 (9.00 g, 43.0 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (12.2 g, 56.5 mmol)의 용액에 Pd/C (10%, 200 mg)를 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 밤새 H_2 하에서 대기 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1 내지 0:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D340 (9.00 g, 95%)을 백색 고체로서 얻었다.

[2145] LCMS: 118 $[M+H-100]^+$. $t_R=1.858$ mins. (LCMS 조건 3)

[2146] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.08-4.05 (m, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[2147] 설명 D341

[2148] (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (D341)



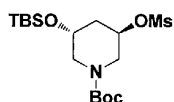
[2149]

[2150] DCM (500 ml) 중의 D340 (9.00 g, 41.5 mmol) 및 이미다졸 (14.1 g, 207 mmol)의 용액에 TBSCl (18.7 g, 124 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 55°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE)에 의하여 정제하여 중간체를 무색 오일로서 얻고, 이를 DCM (200 ml) 중에 용해시키고, TBAF (THF 중의 1.0 M, 40 ml)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (150 ml)에 붓고, EtOAc (100 ml \times 3)로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D341 (5.0 g, 40%)을 무색 오일로서 얻었다.

[2151] LCMS: 232 $[M+H-100]^+$. $t_R=3.319$ mins. (LCMS 조건 3)

[2152] 설명 D342

[2153] (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((메틸술포닐)옥시)피페리딘-1- 카르복실레이트 (D342)



[2154]

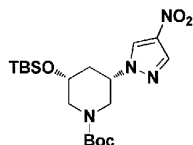
[2155] DCM (60 ml) 중의 D341 (2.12 g, 6.3 mmol) 및 TEA (3.2 g, 31.7 mmol)의 용액에 MsCl (1.45 g, 12.7 mmol)을 0°C에서 N_2 대기 하에서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (1N, 50 ml) 및 물 (50 ml)로 세정하였다. 그 후, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 D342 (2.2 g, 85% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2156] LCMS: 310 $[M+H-100]^+$. $t_R=3.265$ mins. (LCMS 조건 3)

[2157] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.94 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.09 (br s, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[2158] 설명 D343

[2159] (3R,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D343)



[2160]

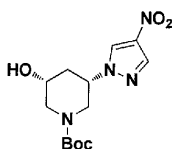
[2161] DMF (30 ml) 중의 D342 (2.6 g, 6.3 mmol) 및 4-니트로-1H-피라졸 (10.0 g, 88.0 mmol)의 용액에 CS_2CO_3 (8.50 g, 26.0 mmol)을 첨가하였다. 반응을 100℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 ml의 물에 붓고, EtOAc (100 ml \times 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1-8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D343 (1.1 g, 41% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[2162] LCMS: 371 $[M+H-56]^+$. $t_R=2.245$ mins. (LCMS 조건 3)

[2163] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.31 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.28 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[2164] 설명 D344

[2165] (3R,5S)-tert-부틸 3-히드록시-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D344)



[2166]

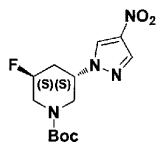
[2167] THF (25 ml) 중의 D343 (1.37 g, 3.21 mmol)의 용액에 TBAF (1.01 g, 3.86 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 50 ml의 물에 부었다. 혼합물을 EtOAc (50 ml \times 2)로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D344 (1.0 g, 100% 수율)를 얻었다.

[2168] LCMS: 257 $[M+H-56]^+$. $t_R=1.52$ mins. (LCMS 조건 3)

[2169] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[2170] 설명 D345

[2171] (3S,5S)-tert-부틸 3-플루오로-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D345)



[2172]

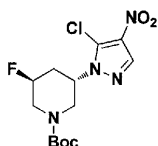
[2173] DCM (20 ml) 중의 D344 (1.06 g, 3.40 mmol)의 용액에 DAST (1.09 g, 6.80 mmol)를 N₂ 대기 하에서 -78℃에서 적가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 150 ml의 포화 NaHCO₃ 수성에 붓고, EtOAc (100 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정 재물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=8:1-6:1-4/1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D345 (500 mg, 50% 수율)를 얻었다.

[2174] LCMS: 259 [M+H-56]⁺. t_R=1.86 mins. (LCMS 조건 3)

[2175] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[2176] 설명 D346

[2177] (3S,5S)-tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (D346)



[2178]

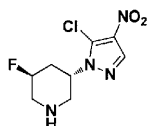
[2179] THF (5 ml) 중의 D345 (500 mg, 1.59 mmol)의 용액에 LiHDMS (THF 중의 1M, 3.18 ml, 3.18 mmol)를 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 적가하였다. 반응을 -78℃에서 40 분 동안 교반하였다. 그 후, THF (2 ml) 중의 C₂Cl₆ (754 mg, 3.18 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 40 분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수성 (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 20 ml의 물에 붓고, EtOAc (30 ml×3)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정재물을 컬럼 C18 (0-100%, ACN/H₂O)에 의하여 정제하여 표제 생성물 D346 (440 mg, 80% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2180] LCMS: 293 [M+H-56]⁺. t_R=1.80 mins. (LCMS 조건 3)

[2181] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.20 (s, 1H), 4.72-4.54 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

[2182] 설명 D347

[2183] (3S,5S)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로피페리딘 (D347)



[2184]

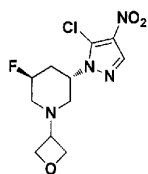
[2185] MeOH (3 ml) 중의 D346 (190 mg, 0.546 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (7 ml, 4M)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 수성 (15 ml)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (15 ml×2)로 추출하고, 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 농축시켜 표제 화합물 D347 (135 mg, 99% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2186] LCMS: 249 $[M+H]^+$. $t_R=0.48$ mins. (LCMS 조건 3)

[2187] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.19 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H).

[2188] 설명 D348

[2189] (3S,5S)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D348)



[2190]

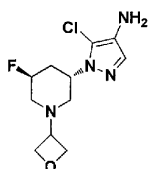
[2191] 1,2-디클로로에탄 (10 ml) 중의 D347 (135 mg, 0.54mmol) 및 옥세탄-3-온 (148 mg, 2.05 mmol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$ (536 mg, 2.57 mmol)를 일부분씩 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 수성 (40 ml)에 붓고, EtOAc (45 ml \times 2)로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=4:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D348 (110 mg, 66% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2192] LCMS: 305 $[M+H]^+$. $t_R=1.38$ mins. (LCMS 조건 3)

[2193] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.18 (s, 1H), 4.91-4.80 (m, 0.5H), 4.73-4.54 (m, 4.5H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H).

[2194] 설명 D349

[2195] 5-클로로-1-((3S,5S)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D349)



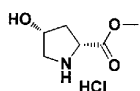
[2196]

[2197] EtOH/ H_2O (8 ml/8 ml) 중의 D348 (110 mg, 0.361)의 용액에 철 분말 (80 mg, 1.44 mmol) 및 NH_4Cl (76 mg, 1.44 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 50 $^{\circ}C$ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/ $H_2O = 5-100\%$)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D349 (60 mg, 60% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

[2198] LCMS: 275 $[M+H]^+$. $t_R=0.54$ mins. (LCMS 조건 3)

[2199] 설명 D350

[2200] (2R,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 염산염 (D350)



[2201]

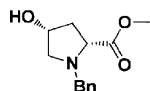
[2202] MeOH (1 l) 중의 (2R,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (100 g, 0.763 mol)의 현탁액에 $SOCl_2$ (115 g,

0.966 mol)를 서서히 10℃에서 첨가하였다. 그 후, 반응을 65℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 세정하고, 여과하여 표제 화합물 D350 (138 g, 100% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2203] LCMS: 146 $[M+H]^+$. $t_R=0.366$ mins. (LCMS 조건 3)

[2204] 설명 D351

[2205] (2R,4R)-메틸 1-벤질-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트 (D351)



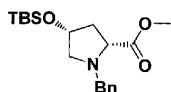
[2206]

[2207] DCM (1.1 ℓ) 중의 D350 (128 g, 0.707 mol), 트리에틸아민 (236 g, 2.34 mol)의 현탁액에 BnBr (121 g, 0.708 mol)을 서서히 첨가하였다. 반응을 4 시간 동안 환류시켰다. 반응을 고 진공 하에서 농축시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1 내지 5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D351 (140 g, 78% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2208] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.31-7.22 (m, 5H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 9.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H)

[2209] 설명 D352

[2210] (2R,4R)-메틸 1-벤질-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트 (D352)



[2211]

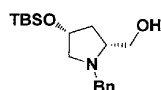
[2212] DCM (250 ml) 중의 D351 (30.0 g, 128 mmol), 이미다졸 (26.4 g, 383 mmol)의 용액에 TBSCl (28.5 g, 191 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응을 0℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (250 ml)으로 켄칭시키고, DCM (200 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=50:1-8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D352 (42.9 g, 96% 수율)를 담황색 오일로서 얻었다.

[2213] LCMS: 350 $[M+H]^+$. $t_R=3.072$ mins. (LCMS 조건 3)

[2214] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.32-7.21 (m, 5H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

[2215] 설명 D353

[2216] ((2R,4R)-1-벤질-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-일)메탄올 (D353)



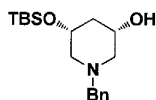
[2217]

[2218] THF (340 ml) 중의 D352 (22.8 g, 65.2 mmol)의 용액에 $LiBH_4$ (2.20 g, 100 mmol)를 작은 부분으로 나누어 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하고, 실온에서 2 일 동안 교반하였다. $NaHCO_3$ (200 ml) 포화 용액을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc (200 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 얻고, 염수로 세정하고, 고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D353 (12.6 g, 60% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[2219] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

[2220] 설명 D354

[2221] (3S,5R)-1-벤질-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-3-올 (D354)



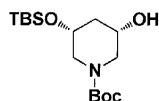
[2222]

[2223] THF (415 ml) 중의 D353 (16.0 g, 49.8 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (20.9 g, 99.7 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 -70℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 (22.7 g, 224 mmol)을 적가하였다. 반응을 -70℃에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 3 일 동안 환류시켰다. NaOH 용액 (4M, 300 ml)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 합하였다. 염수로 세정하고, 고 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1-3:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D354 (16.0 g, 100% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[2224] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.96 (br s, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 2.70-2.32 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)

[2225] 설명 D355

[2226] (3R,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (D355)



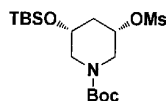
[2227]

[2228] EtOH (114 ml) 중의 D354 (16.0 g, 49.8 mmol) 및 Boc₂O (14.0 g, 64.8 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10%, 2.00 g)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 그 후, 반응을 H₂ 하에서 대기 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D355 (15.1 g, 92%)를 황색 오일로서 얻었다.

[2229] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.01-3.76 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)

[2230] 설명 D356

[2231] (3R,5S)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-((메틸술포닐)옥시)피페리딘-1- 카르복실레이트 (D356)



[2232]

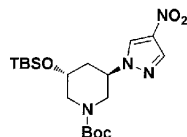
[2233] DCM (67 ml) 중의 D355 (5.00 g, 15.1 mmol), 트리에틸아민 (7.60 g, 75.4 mmol)의 용액에 MsCl (3.50 g, 30.0 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 DCM (200 ml)으로 희석하고, 1M HCl (200 ml×2), 염수로 세정하고, 농축시켜 표제 화합물 D356 (6.2 g, 100% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2234] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 4.59-4.49 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.69-3.58 (m,

1H), 3.14 (s, 3H), 2.76 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

[2235] 설명 D357

[2236] (3R,5R)-tert-부틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D357)



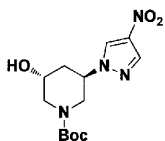
[2237]

[2238] DMF (82 ml) 중의 D356 (6.17 g, 15.0 mmol) 및 4-니트로-1H-피라졸 (3.40 g, 30.0 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (20.2 g, 61.8 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밤새 90℃에서 교반하였다. 혼합물을 물 (400 ml)에 붓고, EtOAc (400 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1-8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D357 (3.8 g, 59%)을 황색 오일로서 얻었다.

[2239] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.36-4.12 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.44-3.22 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 13.5 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

[2240] 설명 D358

[2241] (3R,5R)-tert-부틸 3-히드록시-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D358)



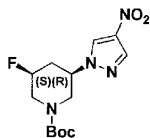
[2242]

[2243] THF (68 ml) 중의 D357 (3.7 g, 8.7 mmol)의 용액에 TBAF 용액 (THF 중의 1M) (10.4 ml, 10.4 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (400 ml)로 희석하였다. 유기층을 물 (200 ml), 염수로 세정하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D358 (2.7 g, 100% 수율)을 회백색 고체로서 얻었다.

[2244] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 13.2, 10.2 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[2245] 설명 D359

[2246] (3S,5R)-tert-부틸 3-플루오로-5-(4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (D359)



[2247]

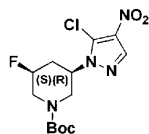
[2248] DCM (53 ml) 중의 D358 (2.8 g, 9.0 mmol)의 용액에 DAST (3.60 g, 22.4 mmol)를 N₂ 대기 하에서 -70℃에서 적 가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 200 ml의 포화 NaHCO₃ 수정에 붓고, DCM (200 ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세정하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1 내지 8:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D359 (250 mg, 25% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2249] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.02-4.86 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H),

4.41-4.30 (m, 2H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.55-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[2250] 설명 D360

[2251] (3R,5S)-tert-부틸 3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 (D360)



[2252]

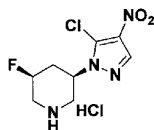
[2253] THF (6 ml) 중의 D359 (600 mg, 1.91 mmol)의 용액에 LiHDMS (3.82 ml, 3.82 mmol, THF 중의 1M)를 -78℃에서 N₂ 대기 하에서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 40 분 동안 교반하였다. 그 후, 2 ml의 THF 중의 C₂Cl₆ (900 mg, 3.18 mmol)를 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 40 분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수성 (10 ml)을 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 20 ml의 물에 붓고, EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=13:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D360 (510 mg, 77% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[2254] LCMS: 294 [M+H-55]⁺. t_R=2.09 mins. (LCMS 조건 3)

[2255] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.18 (s, 1H), 5.14-4.89 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.48-4.23 (m, 2H), 3.26-2.97 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

[2256] 설명 D361

[2257] (3R,5S)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로피페리딘 염산염 (D361)



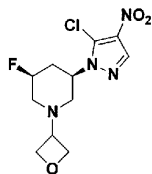
[2258]

[2259] MeOH (5 ml) 중의 D360 (510 mg, 0.546 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (5 ml, 4M)을 첨가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 D361 (363 mg)을 백색 고체로서 얻었다.

[2260] LCMS: 249 [M+H]⁺. t_R=0.48 mins. (LCMS 조건 3)

[2261] 설명 D362

[2262] (3R,5S)-3-(5-클로로-4-니트로-1H-피라졸-1-일)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘 (D362)



[2263]

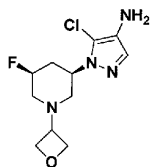
[2264] 1,2-디클로로에탄 (30 ml) 중의 D361 (363 mg, 1.45 mmol) 및 옥세탄-3-온 (528 mg, 7.30 mmol)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (1.84 g, 8.70 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 ml의 포화 수성Na₂CO₃에 붓고, DCM (30 ml×2)으로 추출하였다. 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1-2:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D362 (350 mg, 80% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2265] LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.63 mins. (LCMS 조건 3)

[2266] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.17 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.71-4.57 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.51-2.16 (m, 4H).

[2267] 설명 D363

[2268] 5-클로로-1-((3R,5S)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D363)



[2269]

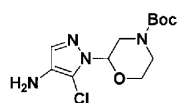
[2270] EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) 중의 D362 (350 mg, 0.361)의 용액에 철 분말 (322 mg, 5.76 mmol) 및 NH₄Cl (305 mg, 5.76 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응을 45℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O=5-30%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D363 (230 mg, 73%)을 무색 오일로서 얻었다.

[2271] LCMS: 275 [M+H]⁺. t_R=0.70 mins. (LCMS 조건 3)

[2272] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.22 (s, 1H), 5.07-4.92 (m, 1H), 4.81-4.61 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.43-2.10 (m, 4H).

[2273] 설명 D364

[2274] (±)-tert-부틸 2-(4-아미노-5-클로로-1H-피라졸-1-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (D364)



[2275]

[2276] EtOH (35 ml) 중의 D317 (1.0 g, 3.0 mmol)의 용액에 물 (35 ml) 중의 철 분말 (840 mg, 15.0 mmol) 및 NH₄Cl (321 mg, 60 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (30 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 (H₂O 중의 25-40% CH₃CN)로 정제하여 표제 화합물 D364 (650 mg, 수율 72%)를 적색 오일로서 얻었다.

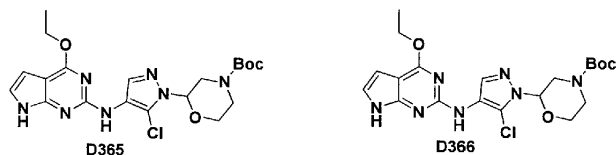
[2277] LCMS: 303 [M+H]⁺. t_R=2.15 mins. (LCMS 조건 3)

[2278] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 7.30 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.11 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.94 (br s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[2279] 설명 D365 및 D366

[2280] 거울상이성질체 1: tert-부틸 2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일) 모르폴린-4-카르복실레이트 (D365)

[2281] 거울상이성질체 2: tert-부틸 2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일) 모르폴린-4-카르복실레이트 (D366)



[2282]

[2283]

디옥산 (90 ml) 중의 D364 (650 mg, 2.15 mmol)의 용액에 D1 (1.06 g, 5.38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (394 mg, 0.43 mmol), X-phos (409 mg, 0.86 mmol) 및 K_2CO_3 (890 mg, 6.45 mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 100℃에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 ml) 및 에틸 아세테이트 (100 ml) 중에 용해시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (50 ml×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml×2)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 (35-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하고, 키랄 HPLC (키랄팩 IC 5 μm 4.6×250 mm, 상: Hex:EtOH = 60: 40, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30℃)에 의하여 추가로 분리하여 표제 화합물 D365 (182 mg, 수율 46%, t_R =6.84 min, 100% ee) 및 D366 (185 mg, 수율 46%, t_R =12.48 min, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[2284]

LCMS: 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =2.63 mins. (LCMS 조건 3)

[2285]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 3.6 and 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.6 and 2.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 (dd, J= 9.2 and 2.4 Hz, 1H), 4.52 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.14 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 3.96-3.73 (m, 3H), 3.16 (J =12.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

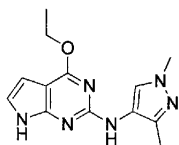
[2286]

실시예 1

[2287]

N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(E1)

[2288]



[2289]

이소프로판올 (10 ml) 중의 N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D3에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.234 mmol) 및 수산화나트륨 (0.586 ml, 1.172 mmol)의 용액을 밤새 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 물에 붓고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E1 (12 mg, 0.042 mmol, 18.12% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2290]

LCMS: 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.10 min. (LCMS 조건 2)

[2291]

^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.66 - 9.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2292]

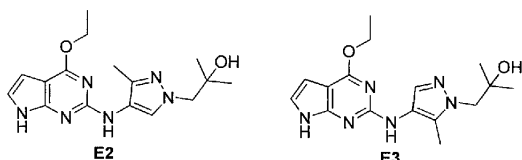
실시예 2 및 3

[2293]

1-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E2)

[2294]

1-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E3)



[2295]

[2296] 2-부탄올 (2.0 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 1.012 mmol), 1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올과 1-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (206 mg, 1.214 mmol)의 혼합물, Pd₂(dba)₃ (46.3 mg, 0.051 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (58.6 mg, 0.101 mmol) 및 탄산칼륨 (420 mg, 3.04 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 혼합물을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AY-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 40; CO₂ 유속 2.4; 공용매 유속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 31; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E2 (30 mg, 0.086 mmol, 8.53% 수율) 및 E3 (20 mg, 0.058 mmol, 5.76% 수율)을 회색 고체로서 얻었다. E3의 구조는 피라졸의 위치 5에서의 메틸 기 (CH₃, 2.23 ppm) 및 피라졸의 위치 N1에서의 메틸렌 (CH₂, 3.96 ppm) 사이의 NOE 효과에 의하여 측정하였다.

[2297] E2: LCMS: 331.1[M+H]⁺, t_R=1.09 min. (LCMS 조건 2)

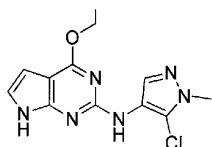
[2298] ¹H NMR(400MHz, 클로로포름-d): δ 8.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.53 (dd, J = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.47 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

[2299] E3: LCMS: 331.1 [M+H]⁺, t_R=1.31 min. (LCMS 조건 2)

[2300] ¹H NMR(400MHz, 클로로포름-d): δ 9.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 2H), 3.96, (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.45 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H).

[2301] 실시예 4

[2302] N-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E4)



[2303]

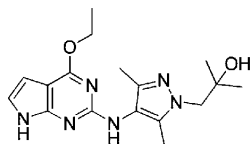
[2304] 메탄올 (3 ml) 중의 N-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D4에 의하여 생성될 수 있음) (50 mg, 0.112 mmol) 및 수산화나트륨 (1 ml, 2.0 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E4 (19 mg, 0.065 mmol, 58.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2305] LCMS: 293 [M+H]⁺. t_R=1.278 mins. (LCMS 조건 2)

[2306] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄): δ 7.82 - 8.01 (m, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2307] 실시예 5

[2308] 1-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E5)



[2309]

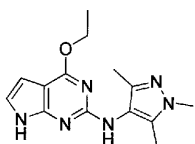
[2310] 2-부탄올 (2.0 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.759 mmol), 1-(4-아미노-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D6) (167 mg, 0.911 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35.4 mg, 0.039 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (44.4 mg, 0.077 mmol) 및 탄산칼륨 (319 mg, 2.307 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 키템시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E5 (121 mg, 0.351 mmol, 46.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2311] LCMS: 344.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.16$ mins. (LCMS 조건 2)

[2312] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.30 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H).

[2313] 실시예 6

[2314] 4-에톡시-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E6)



[2315]

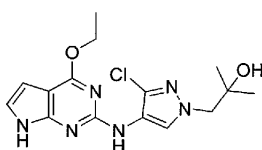
[2316] 2-부탄올 (3.0 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.759 mmol), 1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-아민 (D8에 의하여 생성될 수 있음) (114 mg, 0.911 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35.4 mg, 0.039 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (44.4 mg, 0.077 mmol) 및 탄산칼륨 (319 mg, 2.307 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 키템시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E6 (65 mg, 0.227 mmol, 29.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2317] LCMS: 286.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.13$ mins. (LCMS 조건 2)

[2318] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 9.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (t, J = 9.0 Hz, 3H).

[2319] 실시예 7

[2320] 1-(3-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E7)



[2321]

[2322] 2-부탄올 (3.0 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (60 mg, 0.304 mmol), 1-(4-아미노-3-클로로-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D11에 의하여 생성될 수 있음) (60

mg, 0.316 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.90 mg, 0.015 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (17.57 mg, 0.030 mmol) 및 탄산칼륨 (126 mg, 0.911 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc (20 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E7 (2.6 mg, 6.80 μmol , 2.241% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

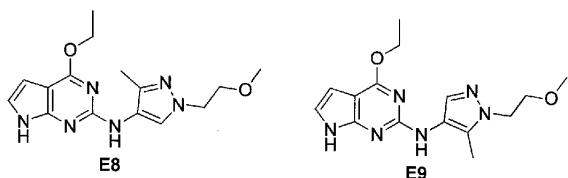
[2323] LCMS: 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.635$ mins. (LCMS 조건 2)

[2324] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.33 - 8.55 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.57 (br. s., 1H), 6.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (s, 6H).

[2325] 실시예 8 및 9

[2326] 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E8)

[2327] 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E9)



[2328]

[2329] 메탄올 (15 ml) 중의 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D12에 의하여 생성될 수 있음) 및 4-에톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D13에 의하여 생성될 수 있음) (300 mg, 0.191 mmol)의 혼합물, 수산화나트륨 (3 ml, 6.00 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 50℃에서 2 시간 동안 적가하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO_3 를 pH=8이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E8 (100 mg, 0.316 mmol, 70.8% 수율) 및 E9 (25 mg, 0.079 mmol, 17.71% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2330] E8: LCMS: 316.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.26$ mins. (LCMS 조건 2)

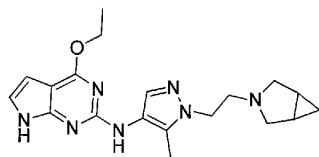
[2331] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.69 (br. s., 1H), 7.85 (s, 1H), 6.50 - 6.64 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.23 - 3.39 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2332] E9: LCMS: 316.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.25$ mins. (LCMS 조건 2)

[2333] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 10.05 - 10.33 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.41 (br. s., 1H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[2334] 실시예 10

[2335] N-(1-(2-(3-아자-비시클로-[3.1.0]헥산-3-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E10)



[2336]

[2337]

이소프로판올 (5 ml) 중의 N-(1-(2-(3-아자비시클로-[3.1.0]-헥산-3-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D18에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.288 mmol) 및 수산화 나트륨 (0.431 ml, 0.863 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2N HCl을 pH=7이 될 때까지 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E10 (40 mg, 0.109 mmol, 37.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2338]

LCMS: 368 [M+H]⁺. t_R=1.233 mins. (LCMS 조건 2)

[2339]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.00 - 11.25 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.78 (m, 2H), 2.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.27 - 1.47 (m, 5H), 0.53 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 0.28 (td, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H).

[2340]

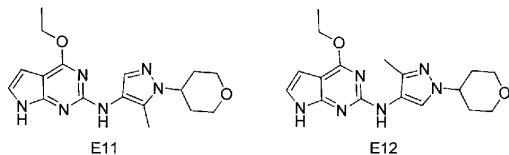
실시예 11 및 12

[2341]

4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E11)

[2342]

4-에톡시-N-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E12)



[2343]

[2344]

2-부탄올 (3.0 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (90 mg, 0.455 mmol), 5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민과 3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (41.3 mg, 0.228 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 혼합물, Pd₂(dba)₃ (41.7 mg, 0.046 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) 및 탄산칼륨 (189 mg, 1.366 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세정한 후, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정하였다. 그 후, 생성된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E11 (16 mg, 0.047 mmol, 10.26% 수율) 및 E12 (40 mg, 0.117 mmol, 25.7% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[2345]

E11: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.478 mins. (LCMS 조건 2)

[2346]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.94 - 11.33 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 - 4.39 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 2H), 1.35 (t, 3H).

[2347]

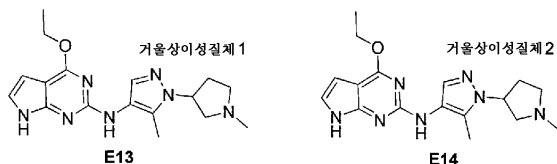
E12: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.121 mins. (LCMS 조건 2)

[2348] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.74 - 7.02 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 4.05 (m, 2H), 3.45 (td, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 - 2.02 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2349] 실시예 13 및 14

[2350] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E13)

[2351] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E14)



[2352]

[2353] 메탄올 (15 ml) 중의 (\pm)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D19에 의하여 생성될 수 있음) (240 mg, 0.484 mmol) 및 수산화나트륨 (3 ml, 6.00 mmol)의 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO_3 을 pH=8이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 ml \times 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 8:1)에 의하여 정제하여 라세미 생성물을 얻고, 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AD-H (4.6 \times 250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.8; CO_2 유속 1.95; 공용매 유속 1.05; 공용매 % 35; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E13 (30 mg, 0.088 mmol, 18.15% 수율) 및 E14 (30 mg, 0.088 mmol, 18.15% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2354] E13: LCMS: 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.244 mins. (LCMS 조건 2)

[2355] 키랄 HPLC: t_R =3.2 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6 \times 250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2356] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.63 - 6.96 (m, 1H), 6.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.96 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.64 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.26 - 2.31 (m, 2H), 2.13 - 2.26 (m, 5H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

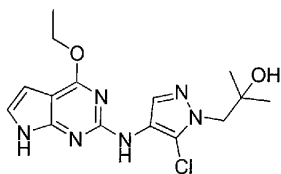
[2357] E14: LCMS: 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.237 mins. (LCMS 조건 2)

[2358] 키랄 HPLC: t_R =4.9 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6 \times 250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2359] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.74 (m, 1H), 2.53 - 2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 - 2.26 (m, 5H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2360] 실시예 15

[2361] 1-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E15)



[2362]

[2363] 메탄올 (3 ml) 중의 1-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (D20에 의하여 생성될 수 있음) (40 mg, 0.079 mmol) 및 수산화나트륨 (1 ml, 2.000 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E15 (9 mg, 0.026 mmol, 32.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

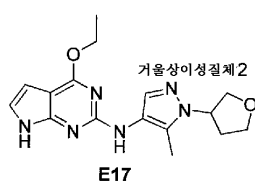
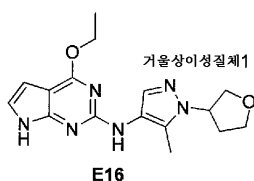
[2364] LCMS: 352 [M+H]⁺. t_R=1.62 mins. (LCMS 조건 2)

[2365] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.13 - 6.37 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H).

[2366] 실시예 16 및 17

[2367] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E16)

[2368] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E17)



[2369]

[2370] 2-부탄올 (5 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (49 mg, 0.248 mmol), 5-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (49.8 mg, 0.298 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음), Pd₂(dba)₃ (11.35 mg, 0.012 mmol), 탄산칼륨 (103 mg, 0.744 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)-비스(디페닐포스핀) (11.82 mg, 0.025 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (5 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물로 세정한 후, 포화 NaHCO₃로 세정하였다. 그 후, 생성된 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.8; CO₂ 유속 2.4; 공용매 유속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E16 (18 mg, 24.56% 수율) 및 E17 (10 mg, 15.43% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2371] E16: LCMS: 329 [M+H]⁺. t_R=1.267 mins. (LCMS 조건 2)

[2372] 키랄 HPLC: t_R=2.85 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2373] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 - 11.29 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.88 - 5.00 (m, 1H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 - 4.13 (m, 2H), 3.68 - 3.90 (m, 2H), 2.23 - 2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

[2374] E17: LCMS: 329 [M+H]⁺. t_R=1.255 mins. (LCMS 조건 2)

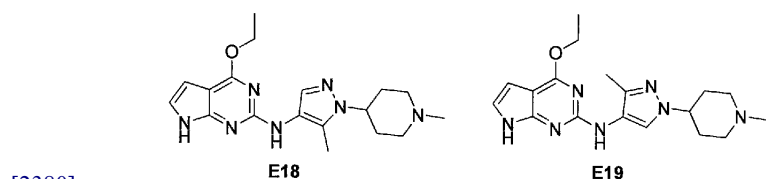
[2375] 키랄 HPLC: t_R=4.28 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)) 미지의 절대 입체 화학

[2376] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 6.00 - 6.34 (m, 1H), 4.89 - 5.05 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 - 4.10 (m, 2H), 3.66 - 3.89 (m, 2H), 2.29 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

[2377] 실시예 18 및 19

[2378] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E18)

[2379] 4-에톡시-N-(3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E19)



[2380]

[2381] THF (5 ml) 중의 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D21에 의하여 생성될 수 있음) 및 4-에톡시-N-(3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D22에 의하여 생성될 수 있음) (260 mg, 0.510 mmol)의 혼합물, 수산화나트륨 (0.510 ml, 1.020 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 ml)에 붓고, 물 (3×30 ml)로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 증발시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E18 (16 mg, 0.045 mmol, 8.82% 수율) 및 E19 (5 mg, 0.014 mmol, 2.76% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2382] E18: LCMS: 356.3 [M+H]⁺. t_R=1.10 mins. (LCMS 조건 2)

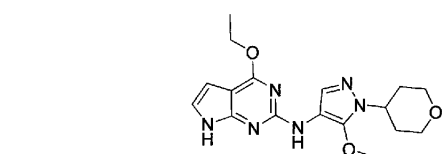
[2383] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.12 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 - 4.14 (m, 1H), 2.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 2.18 (m, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2384] E19: LCMS: 356.2 [M+H]⁺. t_R=1.27 mins. (LCMS 조건 2)

[2385] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.16 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.10 - 2.44 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2386] 실시예 20

[2387] 4-에톡시-N-(5-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E20)



[2388]

[2389] 메탄올 (3 ml) 중의 4-에톡시-N-(5-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D25에 의하여 생성될 수 있음) (40 mg, 0.078 mmol) 및 수산화나트륨 (1 ml, 2.000 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유

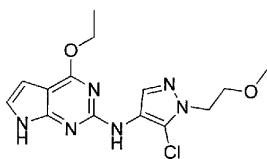
기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E20 (4 mg, 10.83 μmol , 13.87% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2390] LCMS: 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.587$ mins. (LCMS 조건 2)

[2391] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.47 - 8.87 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.98 (m., 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.29 (tt, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 2H), 2.15 - 2.32 (m, 2H), 1.85 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[2392] 실시예 21

[2393] N-(5-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E21)



[2394]

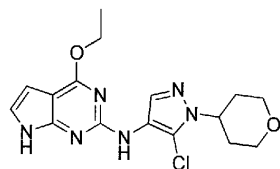
[2395] 2-부탄올 (3 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.607 mmol), 5-클로로-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-아민 (128 mg, 0.729 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.8 mg, 0.030 mmol), 탄산칼륨 (168 mg, 1.214 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (35.1 mg, 0.061 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120 $^\circ\text{C}$ 에서 70 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 ml)에 붓고, 물 (50 ml)로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 증발시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E21 (50 mg, 0.148 mmol, 24.45% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2396] LCMS: 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.37$ mins. (LCMS 조건 2)

[2397] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.40 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 3.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2398] 실시예 22

[2399] N-(5-클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E22)



[2400]

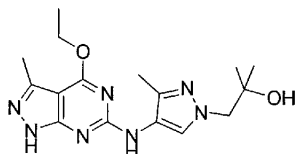
[2401] 2-부탄올 (1 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (70 mg, 0.354 mmol), 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸 (79 mg, 0.390 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32.4 mg, 0.035 mmol), 탄산칼륨 (147 mg, 1.063 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (30.7 mg, 0.053 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120 $^\circ\text{C}$ 에서 45 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물, NaHCO_3 용액 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E22 (15 mg, 0.041 mmol, 11.67% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2402] LCMS: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.121$ mins. (LCMS 조건 2)

[2403] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.29 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.60 (m, 3H), 3.98 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.92 - 2.12 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 1.35 (t, 3H).

[2404] 실시예 23

[2405] 1-(4-((4-에톡시-3-메틸-1H-피라졸로-[3,4-d]-피리미딘-6-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E23)



[2406]

[2407] 2-부탄올 (15 ml) 중의 6-클로로-4-에톡시-3-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (D28에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.941 mmol), 1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸 프로판-2-올 (159 mg, 0.941 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60.3 mg, 0.066 mmol), 디시클로헥실(2',4',6'-트리아이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (62.8 mg, 0.132 mmol) 및 탄산칼륨 (390 mg, 2.82 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 100°C에서 2 시간 동안 조사하였다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고, 바이오테이지에 의하여 역상 컬럼 (물/아세트니트릴 중의 0.1% NH_4OH)을 사용하여 정제하여 혼합물을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AS-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 40.4; CO_2 유속 2.25; 공용매 유속 0.45; 공용매 % 15; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E23 (17 mg, 0.049 mmol, 31.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

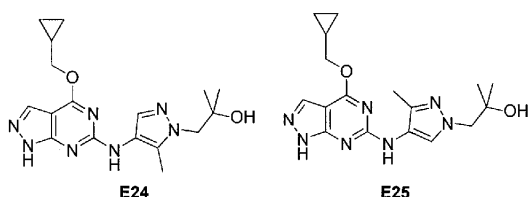
[2408] LCMS: 346[M+H] $^+$. t_R =1.04 mins. (LCMS 조건 2)

[2409] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d): δ 7.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (br. s., 1H), 3.98 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).

[2410] 실시예 24 및 25

[2411] 1-(4-((4-(시클로프로필메톡시)-1H-피라졸로-[3,4-d]-피리미딘-6-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E24)

[2412] 1-(4-((4-(시클로프로필메톡시)-1H-피라졸로-[3,4-d]-피리미딘-6-일)아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (E25)



[2413]

[2414] 2-부탄올 (24 ml) 중의 6-클로로-4-(시클로프로필메톡시)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (D29에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.890 mmol), 1-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올과 1-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (151 mg, 0.890 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 혼합물, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40.8 mg, 0.045 mmol), 디시클로헥실(2',4',6'-트리아이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (42.4 mg, 0.089 mmol) 및 탄산칼륨 (369 mg, 2.67 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 100°C에서 2 시간 동안 조사하였다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고, 역상 컬럼 (물 중의 0.1% NH_4OH /아세트니트릴)을 사용하여 정제하여 혼합물을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 OZ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39; CO_2 유속 2.1; 공용매 유속 0.9; 공용매 % 30; 역압 119; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물

E24 (25 mg, 35.6%) 및 E25 (38 mg, 50.4%)를 백색 고체로서 얻었다.

[2415] E24: LCMS: 358[M+H]⁺. t_R=1.07 mins. (LCMS 조건 2)

[2416] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.21 (s, 7H), 0.58 - 0.72 (m, 2H), 0.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

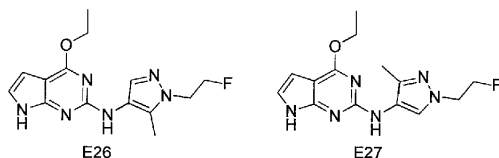
[2417] E25: LCMS: 358[M+H]⁺. t_R=1.06 mins. (LCMS 조건 2)

[2418] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 4.29 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.27 - 1.45 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 0.59 - 0.75 (m, 2H), 0.39 (q, J = 4.8 Hz, 2H).

[2419] 실시예 26 및 27

[2420] 4-에톡시-N-(1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E26)

[2421] 4-에톡시-N-(1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E27)



[2422]

[2423] 2-부탄올 (10 mL) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 1.012 mmol), 1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D32에 의하여 생성될 수 있음)과 1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-아민 (D33에 의하여 생성될 수 있음) (200 mg, 0.838 mmol)의 혼합물, Pd₂(dba)₃ (46.3 mg, 0.051 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) 및 탄산칼륨 (280 mg, 2.024 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 100℃에서 2 시간 동안 조사하였다. 그 후, 물 (100 mL)을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 mL)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:3)에 의하여 정제하고, 바이오테이지 (메탄올 중의 2M NH₄OH; 40M 바이오테이지 컬럼)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E26 (35 mg, 0.115 mmol, 11.36% 수율) 및 E27 (100 mg, 0.329 mmol, 32.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2424] E26: LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.263 mins. (LCMS 조건 2)

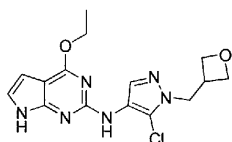
[2425] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.70 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 6.44 - 6.58 (m, 1H), 6.28 - 6.40 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.76 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2426] E27: LCMS: 305 [M+H]⁺. t_R=1.274 mins. (LCMS 조건 2)

[2427] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.98 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 3H), 1.46 (t, 3H).

[2428] 실시예 28

[2429] N-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민(E28)



[2430]

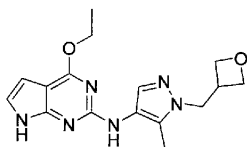
[2431] 2-부탄올 (1 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.607 mmol), 5-클로로-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸-4-아민 (D34에 의하여 생성될 수 있음) (125 mg, 0.668 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (52.7 mg, 0.091 mmol) 및 탄산칼륨의 용액을 마이크로파에 의하여 130℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E28 (50 mg, 0.143 mmol, 23.61% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2432] LCMS: 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.170$ mins. (LCMS 조건 2)

[2433] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.29 (br. s., 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 3.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 7.5, 6.3$ Hz, 2H), 4.31 - 4.52 (m, 6H), 3.38 - 3.49 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

[2434] 실시예 29

[2435] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민(E29)



[2436]

[2437] 2-부탄올 (1 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.607 mmol), 5-메틸-1-(옥세탄-3-일-메틸)-1H-피라졸-4-아민 (D36에 의하여 생성될 수 있음) (112 mg, 0.668 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (52.7 mg, 0.091 mmol) 및 탄산칼륨의 용액을 마이크로파에 의하여 130℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E29 (66 mg, 0.201 mmol, 33.1% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[2438] LCMS: 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.441$ mins. (LCMS 조건 2)

[2439] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 6.20 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 7.8, 6.3$ Hz, 2H), 4.38 - 4.47 (m, 4H), 4.24 - 4.33 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 2.14 - 2.21 (m, 3H), 1.35 (t, 3H).

[2440] 실시예 30-31-32-33

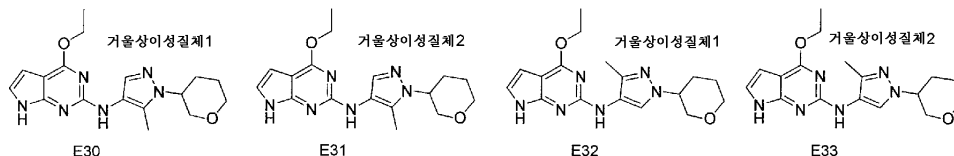
[2441] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민(E30)

[2442] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민(E31)

[2443] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리

미딘-2-아민(E32)

[2444] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민(E33)



[2445]

[2446] 2-부탄올 (4 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (126 mg, 0.638 mmol), (±)-5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D39에 의하여 생성될 수 있음)와 (±)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (D40에 의하여 생성될 수 있음) (139 mg, 0.765 mmol)의 혼합물, Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), 탄산칼륨 (264 mg, 1.913 mmol) 및 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (30.4 mg, 0.064 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제물을 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.8; CO₂ 유속 2.1; 공용매 유속 0.9; 공용매 % 30; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E30 (21 mg, 0.061 mmol, 9.62% 수율) 및 E31 (21 mg, 0.061 mmol, 9.62% 수율)을 백색 고체로서 얻고, E32 (13 mg, 0.038 mmol, 5.95% 수율) 및 E33 (19 mg, 0.055 mmol, 8.70% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2447] E30: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.329 mins. (LCMS 조건 2)

[2448] 키랄 HPLC: t_R=3.53 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2449] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.78 - 6.93 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 2H), 4.09 - 4.26 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.61 (m, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 - 2.16 (m, 2H), 1.63 - 1.82 (m, 2H), 1.30 - 1.44 (m, 3H).

[2450] E31: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.330 mins. (LCMS 조건 2)

[2451] 키랄 HPLC: t_R=4.15 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2452] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.05 - 4.29 (m, 1H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 2.14 (m, 2H), 1.65 - 1.83 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2453] E32: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.338 mins. (LCMS 조건 2)

[2454] 키랄 HPLC: t_R=5.69 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2455] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 - 4.23 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.44 (m, 1H), 1.91 - 2.22 (m, 5H), 1.55 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

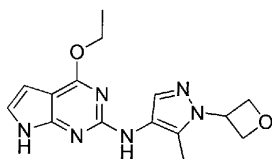
[2456] E33: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.339 mins. (LCMS 조건 2)

[2457] 키랄 HPLC: t_R=7.64 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2458] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.77 - 6.95 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 - 4.21 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.71 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 1.94 - 2.19 (m, 5H), 1.57 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (t, 3H).

[2459] 실시예 34

[2460] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E34)



[2461]

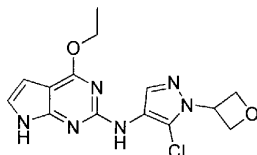
[2462] 2-부탄올 (1 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.607 mmol), 5-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (102 mg, 0.668 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (52.7 mg, 0.091 mmol) 및 탄산칼륨 (252 mg, 1.822 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 130℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E34 (60 mg, 0.191 mmol, 31.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2463] LCMS: 315 [M+H]⁺. t_R=1.445 mins. (LCMS 조건 2)

[2464] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (br. s., 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.80 - 6.92 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.62 (m, 1H), 4.92 - 4.99 (m, 2H), 4.84 - 4.91 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2465] 실시예 35

[2466] N-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E35)



[2467]

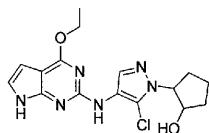
[2468] 2-부탄올 (1 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.607 mmol), 5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (116 mg, 0.668 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), Pd₂(dba)₃ (55.6 mg, 0.061 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (52.7 mg, 0.091 mmol) 및 탄산칼륨 (252 mg, 1.822 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 130℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 ml) 및 물 (25 ml) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E35 (40 mg, 0.119 mmol, 19.68% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2469] LCMS: 335 [M+H]⁺. t_R=1.121 mins. (LCMS 조건 2)

[2470] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75 - 7.06 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 4H), 4.45 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2471] 실시예 36

[2472] (±)-2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (E36)



[2473]

[2474] 이소프로판올 (5 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D46에 의하여 생성될 수 있음) (350 mg, 0.677 mmol) 및 수산화나트륨 (1.015 ml, 2.031 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 2N HCl을 pH=7이 될 때까지 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 으로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E36 (200 mg, 0.551 mmol, 81% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

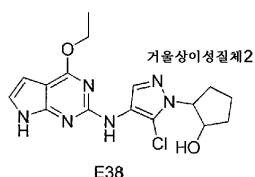
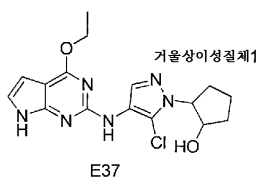
[2475] LCMS: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.548 mins. (LCMS 조건 2)

[2476] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4): δ 7.99 (s, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.68 (m, 1H), 4.44 - 4.56 (m, 3H), 2.00 - 2.28 (m, 3H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2477] 실시예 37 및 38

[2478] 거울상이성질체 1:
트랜스-2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (E37)

[2479] 거울상이성질체 2:
트랜스-2-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (E38)



[2480]

[2481] 표제 화합물 E37 (50 mg, 0.132 mmol, 25.9% 수율) 및 E38 (30 mg, 0.081 mmol, 15.89% 수율)을 E36의 키랄-HPLC 분리 (공용매 MeOH; 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 40.1; CO_2 유속 2.55; 공용매 유속 0.45; 공용매 % 15; 역압 119; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)로부터 백색 고체로서 생성하였다.

[2482] E37: LCMS: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.563 mins. (LCMS 조건 2)

[2483] 키랄 HPLC: t_R =5.21 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2484] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 4.45 - 4.55 (m, 3H), 2.02 - 2.29 (m, 3H), 1.83 - 1.98 (m, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 1H), 1.44

(t, 3H).

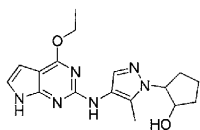
[2485] E38: LCMS: 363 [M+H]⁺. t_R=1.349 mins. (LCMS 조건 2)

[2486] 키랄 HPLC: t_R=6.28 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2487] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄): δ 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 4.42 - 4.56 (m, 3H), 2.00 - 2.29 (m, 3H), 1.83 - 1.99 (m, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 1H), 1.44 (t, 3H).

[2488] 실시예 39

[2489] (±)-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (E39)



[2490]

[2491] 이소프로판올 (5 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D47에 의하여 생성될 수 있음) (250 mg, 0.503 mmol) 및 수산화나트륨 (0.755 ml, 1.510 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2N HCl을 pH=7이 될 때까지 첨가하였다. 생성물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E39 (120 mg, 0.343 mmol, 68.2% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

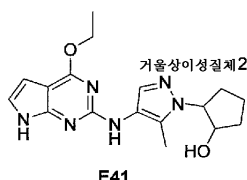
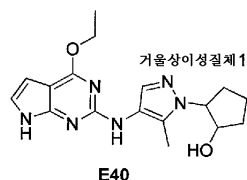
[2492] LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.258 mins. (LCMS 조건 2)

[2493] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.20 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.58 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.11 - 6.25 (m, 1H), 4.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 4.25 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90 - 2.13 (m, 3H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.36 (t, 3H).

[2494] 실시예 40 및 41

[2495] 거울상이성질체 1: 트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (E40)

[2496] 거울상이성질체 2: 트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-시클로펜탄올 (E41)



[2497]

[2498] 표제 화합물 E40 (23 mg, 0.066 mmol, 20.49% 수율) 및 E41 (25 mg, 0.073 mmol, 22.73% 수율)은 E39의 키랄-HPLC 분리 (공용매 MeOH; 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.9; CO₂ 유속 2.4; 공용매 유속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)로부터 백색 고체로서 생성되었다.

[2499] E40: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.489 mins. (LCMS 조건 2)

[2500] 키랄 HPLC: t_R=2.82 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않

왔다.

[2501] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.76 - 6.89 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.19 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 2.12 (m, 3H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

[2502] E41: LCMS: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.486 mins. (LCMS 조건 2)

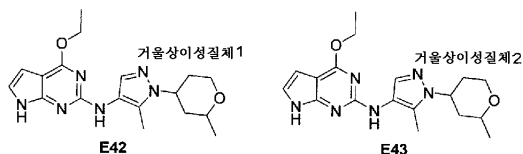
[2503] 키랄 HPLC: t_R =4.06 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2504] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.18 - 6.23 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 2.13 (m, 3H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

[2505] 실시예 42 및 43

[2506] 거울상이성질체 1: 시스-4-에톡시-N-(5-메틸-1-((2S,4S)-2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E42)

[2507] 거울상이성질체 2: 시스-4-에톡시-N-(5-메틸-1-((2S,4S)-2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (E43)



[2508]

[2509] THF (2 ml) 및 메탄올 (0.500 ml) 중의 (±)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D51에 의하여 생성될 수 있음) (300 mg, 0.588 mmol) 및 수산화나트륨 (0.588 ml, 1.175 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, EtOAc (40 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 생성물 (150 mg, 0.391 mmol, 66.6% 수율)을 얻고, 키랄-HPLC (컬럼 AY-H (4.6*250 mm, 5 μm); 이동 상: n-헥산 (0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA)=85:15)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E42 (44 mg, 0.123 mmol, 29.3% 수율) 및 E43 (50 mg, 0.140 mmol, 33.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2510] E42: LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.21 mins. (LCMS 조건 2)

[2511] 키랄 HPLC: t_R =6.61 mins. (조건: 컬럼 AY-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2512] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d): δ 9.99 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 6.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 3.81 (dt, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.95 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, 3H).

[2513] E43: LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.21 mins. (LCMS 조건 2)

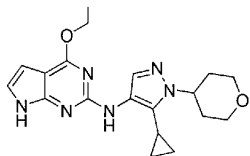
[2514] 키랄 HPLC: t_R =7.99 mins. (조건: 컬럼 AY-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2515] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d): δ 9.66 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 6.32 (br. s.,

1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 3H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (td, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.71 (ddd, J = 14.0, 9.2, 4.9 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, 3H).

[2516] 실시예 44

[2517] N-(5-시클로프로필-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E44)



[2518]

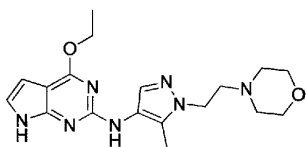
[2519] 메탄올 (3 ml) 중의 N-(5-시클로프로필-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-2-아민 (D54에 의하여 생성될 수 있음) (40 mg, 0.077 mmol) 및 수산화나트륨 (1 ml, 2.000 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 20℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E44 (10 mg, 0.027 mmol, 35.5% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2520] LCMS: 369 [M+H]⁺. t_R=1.67 mins. (LCMS 조건 2)

[2521] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.43 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 - 4.06 (m, 2H), 3.50 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.99 - 2.18 (m, 2H), 1.61 - 1.88 (m, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[2522] 실시예 45

[2523] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E45)



[2524]

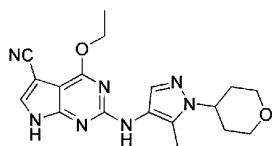
[2525] 이소프로판올 (2 ml) 중의 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D57에 의하여 생성될 수 있음) (70 mg, 0.133 mmol) 및 수산화나트륨 (0.200 ml, 0.400 mmol)의 용액을 밤새 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2N HCl을 pH=7이 될 때까지 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E45 (25 mg, 0.065 mmol, 49.0% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2526] LCMS: 372 [M+H]⁺. t_R=1.223 mins. (LCMS 조건 2)

[2527] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 - 6.94 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.56 - 2.73 (m, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2528] 실시예 46

[2529] 4-에톡시-2-((5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (E46)



[2530]

[2531] 2-부탄올 (5 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27에 의하여 생성될 수 있음) (120 mg, 0.539 mmol), 5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (117 mg, 0.647 mmol), 탄산칼륨 (223 mg, 1.617 mmol), Pd₂(dba)₃ (24.68 mg, 0.027 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)-포스핀 (25.7 mg, 0.054 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제물을 MDAP (염기 이동상)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E46 (13 mg, 0.035 mmol, 6.56% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

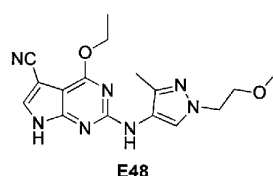
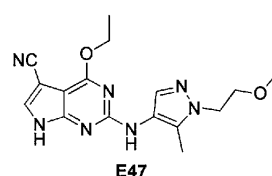
[2532] LCMS: 368[M+H]⁺. t_R=2.637 mins. (LCMS 조건 1)

[2533] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br. s., 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.41 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.27 (tt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 1.30 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[2534] 실시예 47 및 48

[2535] 4-에톡시-2-((1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-5-카르보니트릴 (E47)

[2536] 4-에톡시-2-((1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-5-카르보니트릴 (E48)



[2537]

[2538] 2-부탄올 (5 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27에 의하여 생성될 수 있음) (170 mg, 0.764 mmol), 1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민과 1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-아민 (142 mg, 0.916 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음)의 혼합물, 탄산칼륨 (317 mg, 2.291 mmol), Pd₂(dba)₃ (35.0 mg, 0.038 mmol) 및 디시클로헥실 (2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (36.4 mg, 0.076 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제물을 역상 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물 E47 및 E48의 혼합물 (150 mg, 0.439 mmol, 57.5% 수율)을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 OZ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 40.3; CO₂ 유속 2.25; 공용매 유속 075; 공용매 % 25; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 E47 (10 mg, 0.029 mmol, 13.33% 수율)을 황색 고체로서 및 E48 (45 mg, 0.132 mmol, 60.0% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[2539] E47: LCMS: 342[M+H]⁺. t_R=1.554 mins. (LCMS 조건 2)

[2540] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄): δ 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

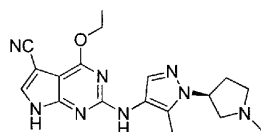
[2541] E48: LCMS: 342[M+H]⁺. t_R=1.434 mins. (LCMS 조건 2)

[2542] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.27 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.10

(s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2543] 실시예 49

[2544] (S)-4-에톡시-2-((5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (E49)



[2545]

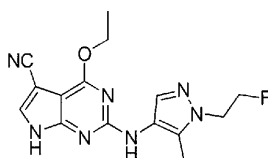
[2546] 2-부탄올 (8 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.449 mmol), (S)-5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (97 mg, 0.539 mmol), 탄산칼륨 (186 mg, 1.348 mmol), Pd₂(dba)₃ (20.57 mg, 0.022 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)-포스핀 (21.41 mg, 0.045 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제물을 MDAP (염기 이동 상)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E49 (35 mg, 0.096 mmol, 21.27% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2547] LCMS: 367[M+H]⁺. t_R=2.066 mins. (LCMS 조건 1)

[2548] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.16 (br. s., 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 4.69 - 4.84 (m, 1 H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 2.47 - 2.57 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H).

[2549] 실시예 50

[2550] 4-에톡시-2-((1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]-피리미딘-5-카르보니트릴 (E50)



[2551]

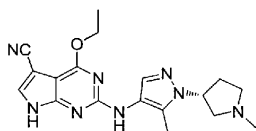
[2552] 2-부탄올 (8 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27에 의하여 생성될 수 있음) (220 mg, 0.988 mmol), 1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-아민 (170 mg, 1.186 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), 탄산칼륨 (410 mg, 2.96 mmol), Pd₂(dba)₃ (45.2 mg, 0.049 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (47.1 mg, 0.099 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 100℃에서 40 분 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제물을 MDAP (염기 이동 상)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E50 (17 mg, 0.052 mmol, 5.22% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2553] LCMS: 330[M+H]⁺. t_R=11.858 mins. (LCMS 조건 1)

[2554] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.18 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

[2555] 실시예 51

[2556] (R)-4-에톡시-2-((5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-아미노)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (E51)



[2557]

[2558]

2-부탄올 (8 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (D27에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.449 mmol), (R)-5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (97 mg, 0.539 mmol) (PCT 국제 출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), 탄산칼륨 (186 mg, 1.348 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.57 mg, 0.022 mmol) 및 디스클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (21.41 mg, 0.045 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃로 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 미정제 물을 MDAP (염기 이동 상)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E51 (26 mg, 0.071 mmol, 15.80% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2559]

LCMS: $367[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.184$ mins. (LCMS 조건 1)

[2560]

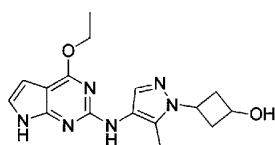
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.16 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.70 - 4.88 (m, 1H), 4.24 - 4.51 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.64 (td, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.47 - 2.58 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 2.20 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (t, 3H).

[2561]

실시예 52

[2562]

3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)-아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄올 (E52)



[2563]

[2564]

2-부탄올 (2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (90 mg, 0.455 mmol), 3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로부탄올 (D62에 의하여 생성될 수 있음) (91 mg, 0.546 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (21.71 mg, 0.046 mmol), 탄산칼륨 (189 mg, 1.366 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.85 mg, 0.023 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E52 (35 mg, 0.106 mmol, 23.17% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2565]

LCMS: $329[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.180$ mins. (LCMS 조건 2)

[2566]

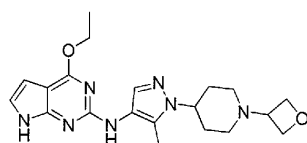
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.73 - 6.95 (m, 1H), 6.20 (dd, $J = 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.77 - 4.97 (m, 1H), 4.44 (q, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.57 - 2.72 (m, 2H), 2.31 (ddd, $J = 12.4, 8.3, 3.9$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.29 - 1.41 (m, 3H).

[2567]

실시예 53

[2568]

4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E53)



[2569]

[2570]

2-부탄올 (2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (15 mg, 0.076 mmol), 5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-아민 (21.52 mg, 0.091 mmol) (PCT 국제

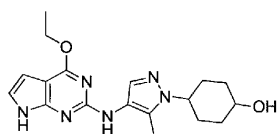
출원 W02012062783에 의하여 생성될 수 있음), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (3.62 mg, μmol), 탄산칼륨 (31.5 mg, 0.228 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.48 mg, 3.80 μmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E53 (4 mg, 10.06 μmol , 13.26% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2571] LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.245$ mins. (LCMS 조건 2)

[2572] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.18 (br. s., 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.16 - 6.22 (m, 1H), 4.52 - 4.59 (m, 2H), 4.37 - 4.49 (m, 4H), 4.00 - 4.15 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2573] 실시예 54

[2574] 시스-4-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-시클로헥산을 (E54)



[2575]

[2576] THF (5 ml) 및 메탄올 (1.250 ml) 중의 (±)-4-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥산을 (D65에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.196 mmol) 및 수산화나트륨 (0.196 ml, 0.392 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (50 ml)에 붓고, EtOAc (40 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E54 (4 mg, 0.011 mmol, 8.00% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

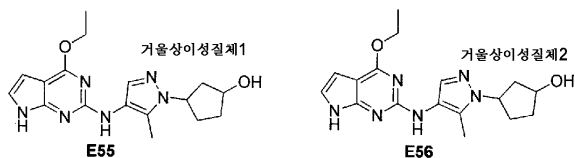
[2577] LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.48$ mins. (LCMS 조건 2)

[2578] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): 8.66 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.38 (br. s., 1H), 6.05 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.10 (br. s., 1H), 3.90 - 4.06 (m, 1H), 2.29 - 2.51 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.91 - 2.07 (m, 2H), 1.65 - 1.81 (m, 4H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[2579] 실시예 55 및 56

[2580] 거울상이성질체 1: 시스-3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (E55)

[2581] 거울상이성질체 2: 시스-3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (E56)



[2582]

[2583] 2-부탄올 (10 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (230 mg, 1.164 mmol), (±)-시스-3-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로펜탄올 (D70에 의하여 생성될 수 있음) (260 mg, 1.435 mmol), 크산트포스 (101 mg, 0.175 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53.3 mg, 0.058 mmol) 및 탄산칼륨 (322 mg, 2.328 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 그 후, 물 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×50 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:2)에 의하여 정제하

여 라세미 생성물을 얻고, 이를 키랄-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E55 (65 mg, 0.190 mmol, 16.31% 수율) 및 E56 (65 mg, 0.190 mmol, 16.31% 수율)을 백색 고체로서 얻었다. (키랄-HPLC 조건: 공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); 컬럼 온도 39.9; CO₂ 유속 2.1; 공용매 유속 0.9; 공용매 % 30; 역압 118; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)

[2584] E55: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.48 mins. (LCMS 조건 2)

[2585] 키랄 HPLC: t_R=4.59 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2586] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.76 - 6.92 (m, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 5.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 - 4.22 (m, 1H), 2.22 - 2.36 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2587] E56: LCMS: 343[M+H]⁺. t_R=1.48 mins. (LCMS 조건 2)

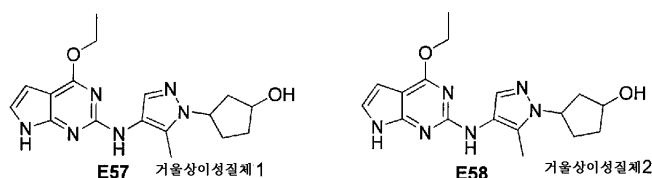
[2588] 키랄 HPLC: t_R=5.60 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2589] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.67 - 6.97 (m, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 5.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.06 - 4.22 (m, 1H), 2.21 - 2.34 (m, 1H), 1.96 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (dt, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2590] 실시예 57 및 58

[2591] 거울상이성질체 1: 트랜스-3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥탄올 (E57)

[2592] 거울상이성질체 2: 트랜스-3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)시클로헥탄올 (E58)



[2593]

[2594] 2-부탄올 (3 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (60 mg, 0.304 mmol), (±)-3-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)시클로헥탄올 (D69에 의하여 생성될 수 있음) (50 mg, 0.276 mmol), 크산트포스 (26.4 mg, 0.046 mmol), Pd₂(dba)₃ (13.90 mg, 0.015 mmol) 및 탄산칼륨 (84 mg, 0.607 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 그 후, 물 (10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml)로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (PE:EA=1:4)에 의하여 정제하여 라세미 생성물을 얻고, 이를 키랄-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E57 (6 mg, 0.017 mmol, 5.66% 수율)을 백색 고체로서 및 E58 (4 mg, 0.011 mmol, 3.66% 수율)을 황색 고체로서 얻었다. (HPLC 조건: 공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AD-H (4.6*150 mm, 5 μ m); 컬럼 온도 40.1; CO₂ 유속 2.55; 공용매 유속 0.45; 공용매 % 15; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)

[2595] E57: LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.426 mins. (LCMS 조건 2)

[2596] 키랄 HPLC: $t_R=9.78$ mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2597] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.71 - 7.01 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 1H), 4.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 5H), 1.77 - 2.07 (m, 3H), 1.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2598] E58: LCMS: 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.425$ mins. (LCMS 조건 2)

[2599] 키랄 HPLC: $t_R=10.97$ mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μ m); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2600] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.08 - 2.22 (m, 5H), 1.77 - 2.07 (m, 3H), 1.50 - 1.64 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2601] 실시예 59-61

[2602] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E59)

[2603] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E60)

[2604] 거울상이성질체 3: 4-에톡시-N-(1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E61)



[2605]

[2606] 이소프로판올 (2 ml) 중의 (\pm)-4-에톡시-N-(1-(4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D74에 의하여 생성될 수 있음) (100 mg, 0.195 mmol) 및 수산화나트륨 (0.292 ml, 0.584 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 밤새 60°C에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 2N HCl을 pH=7 이 될 때까지 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 EA로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC 컬럼에 의하여 정제하여 라세미 화합물을 얻고, 이를 키랄-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E59 (3 mg, 7.85 μ mol), E60 (3 mg, 8.35 μ mol) 및 E61 (1.5 mg, 4.17 μ mol)를 회색 고체로서 얻었다. (HPLC 조건: 공용매 EtOH(0.1% DEA); 컬럼 OZ-H (4.6*150 mm, 5 μ m); 컬럼 온도 40; CO_2 유속 2.4; 공용매 유속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)

[2607] E59: LCMS: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.300$ mins. (LCMS 조건 2)

[2608] 키랄 HPLC: $t_R=3.20$ mins. (조건: 컬럼 OZ-H (4.6*150 mm, 5 μ m); 공용매 EtOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2609] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4): δ 7.71 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.45 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 2.67 - 2.95 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2610] E60: LCMS: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.320$ mins. (LCMS 조건 2)

[2611] 키랄 HPLC: t_R =5.09 mins. (조건: 컬럼 OZ-H (4.6*150 mm, 5 μ m); 공용매 EtOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2612] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4): δ 7.71 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.23 - 5.45 (m, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 2.67 - 2.96 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

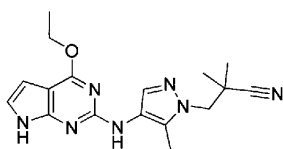
[2613] E61: LCMS: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.301 mins. (LCMS 조건 2)

[2614] 키랄 HPLC: t_R =4.03 mins. (조건: 컬럼 OZ-H (4.6*150 mm, 5 μ m); 공용매 EtOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2615] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4): δ 8.07 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.12 - 5.43 (m, 1H), 4.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 1H), 3.05 - 3.18 (m, 1H), 2.72 - 3.01 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2616] 실시예 62

[2617] 3-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판니트릴 (E62)



[2618]

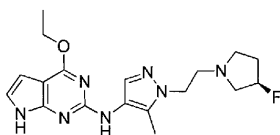
[2619] THF (10 ml) 중의 3-(4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2,2-디메틸프로판니트릴 (D78에 의하여 생성될 수 있음) (80 mg, 0.162 mmol) 및 N,N-디부틸-N-프로필부탄-1-아미늄 (185 mg, 0.810 mmol)의 용액을 환류 하에 1 시간 동안 가열하였다. 그 후, 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E62 (27 mg, 0.076 mmol, 46.6% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2620] LCMS: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =1.334 mins. (LCMS 조건 2)

[2621] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 9H).

[2622] 실시예 63

[2623] (R)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E63)



[2624]

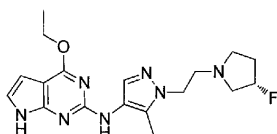
[2625] 이소프로판올 (5 ml) 중의 (R)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D81에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.284 mmol) 및 수산화나트륨 (5.00 ml, 10.00 mmol, 물 중의 2N)의 용액을 밤새 60°C에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 2N HCl을 pH=7 이 될 때까지 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E63 (40 mg, 0.107 mmol, 37.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2626] LCMS: 374 [M+H]⁺. t_R=1.303 mins. (LCMS 조건 2)

[2627] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.07 - 5.29 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.93 (m, 4H), 2.53 - 2.68 (m, 1H), 2.34 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.72 - 1.95 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2628] 실시예 64

[2629] (S)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E64)



[2630]

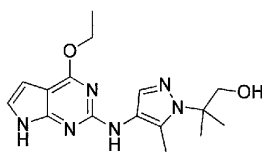
[2631] 이소프로판올 (5 ml) 중의 (S)-4-에톡시-N-(1-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (D82에 의하여 생성될 수 있음) (150 mg, 0.284 mmol) 및 수산화나트륨 (5.00 ml, 10.00 mmol, 물 중의 2N)의 용액을 밤새 60°C에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 2N HCl을 pH=7 이 될 때까지 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E63 (30 mg, 0.080 mmol, 28.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2632] LCMS: 374 [M+H]⁺. t_R=1.299 mins. (LCMS 조건 2)

[2633] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 5.04 - 5.33 (m, 1H), 4.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.92 (m, 4H), 2.53 - 2.69 (m, 1H), 2.27 - 2.39 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.96 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2634] 실시예 65

[2635] 2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (E65)



[2636]

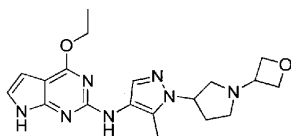
[2637] 2-부탄올 (2 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (60 mg, 0.304 mmol), 2-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (D87에 의하여 생성될 수 있음) (46.2 mg, 0.273 mmol), 크산트포스 (26.4 mg, 0.046 mmol), K₂CO₃ (84 mg, 0.607 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (27.8 mg, 0.030 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120°C에서 1 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E65 (30 mg, 0.091 mmol, 29.9% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2638] LCMS: 331 [M+H]⁺. t_R=1.16 mins. (LCMS 조건 2)

[2639] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.45 (br. s., 1H), 7.61 (s, 1H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.35 (dd, J=3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.42-4.59 (m, 3H), 3.89 (br. s., 2H), 2.35 (s, 3H), 1.41-1.49 (m, 9H).

[2640] 실시예 66

[2641] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E66)



[2642]

[2643] 2-부탄올 (8 ml) 중의 2-클로로-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (D1에 의하여 생성될 수 있음) (180 mg, 0.911 mmol), 5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-아민 (182 mg, 0.820 mmol) (PCT 국제 출원 WO2012062783에 의하여 생성될 수 있음), 크산토프스 (79 mg, 0.137 mmol), Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0.091 mmol) 및 K₂CO₃ (252 mg, 1.822 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 1 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E66 (45 mg, 0.113 mmol, 12.37% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

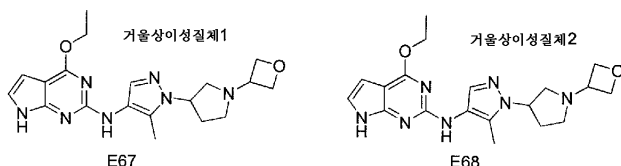
[2644] LCMS: 384 [M+H]⁺. t_R=1.08 mins. (LCMS 조건 2)

[2645] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.75 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.47 (br. s., 1H), 6.23-6.34 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.58-4.80 (m, 5H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.73 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 1H), 2.64 (dq, J=16.2, 8.1 Hz, 2H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2646] 실시예 67 및 68

[2647] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E67)

[2648] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E68)



[2649]

[2650] 표제 화합물 E67 (30 mg, 0.078 mmol, 25.8% 수율) 및 E68 (30 mg, 0.078 mmol, 25.8% 수율)은 E66의 키랄-HPLC 분리로부터 백색 고체로서 생성하였다. (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.6; CO₂ 유속 2.55; 공용매 유속 0.45; 공용매 % 15; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359).

[2651] E67: LCMS: 384 [M+H]⁺. t_R=1.08 mins. (LCMS 조건 2)

[2652] 키랄 HPLC: t_R=4.08 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2653] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.73 (br. s., 1H), 7.68 (s, 1H), 6.48 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 4.57-4.78 (m, 5H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.72 (quin, J=6.3 Hz, 1H), 2.99 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.87 (td, J=8.1, 4.9 Hz, 1H), 2.54-2.73 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2654] E68: LCMS: 384 [M+H]⁺. t_R=1.08 mins. (LCMS 조건 2)

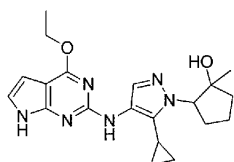
[2655] 키랄 HPLC: t_R=5.96 mins. (조건: 컬럼 AD-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지

않았다.

[2656] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.65 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.07 (s, 1H), 4.57-4.82 (m, 5H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.72 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.87 (td, J=8.2, 4.8 Hz, 1H), 2.53-2.72 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2657] 실시예 69

[2658] 트랜스-2-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E69)



[2659]

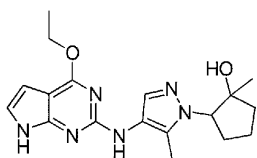
[2660] THF (10 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D92에 의하여 생성될 수 있음) (300 mg, 0.559 mmol) 및 N,N-디부틸-N-프로필부탄-1-아미늄 (639 mg, 2.80 mmol)의 용액을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E69 (150 mg, 0.377 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2661] LCMS: 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.08$ mins. (LCMS 조건 2)

[2662] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 1H), 6.74-6.89 (m, 1H), 6.18 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.61-4.75 (m, 2H), 4.37 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.09-2.31 (m, 2H), 1.59-1.90 (m, 5H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.75-0.88 (m, 6H), 0.41-0.58 (m, 1H).

[2663] 실시예 70

[2664] 트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E70)



[2665]

[2666] THF (10 ml) 중의 (±)-트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (D95에 의하여 생성될 수 있음) (400 mg, 0.783 mmol) 및 N,N-디부틸-N-프로필부탄-1-아미늄 (895 mg, 3.92 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E70 (150 mg, 0.421 mmol, 53.7% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2667] LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.150$ mins. (LCMS 조건 2)

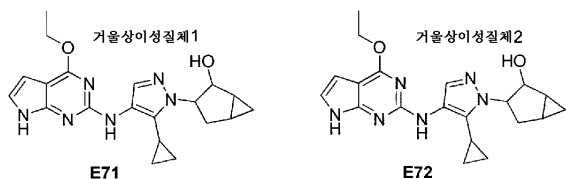
[2668] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.77-11.42 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 1H), 4.70 (s, 1H), 4.27-4.46 (m, 3H), 2.14-2.31 (m, 5H), 1.79 (br. s., 3H), 1.63 (br. s., 1H), 1.32 (t, J=7.03 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

[2669] 실시예 71 및 72

[2670] 거울상이성질체 1: 3-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)비시클로-[3.1.0]-헥산-2-올 (E71)

[2671] 거울상이성질체 2: 3-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)

비사이클로-[3.1.0]-헥산-2-올 (E72)



[2672] THF (10 ml) 중의 (±)-트랜스-3-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일) 비사이클-3.1.0]-헥산-2-올 (D102에 의하여 생성될 수 있음) (30 mg, 0.056 mmol) 및 TBAF (THF 중의 1M) (0.561 ml, 0.561 mmol)의 용액을 60°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EA 중에 용해시키고, 물로 2회 세정하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 역상 크로마토그래피 (염기 상)에 의하여 정제하여 혼합물을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 39.9; CO₂ 유속 2.1; 공용매 유속 0.9; 공용매 % 30; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E71 (4 mg, 10.51 μmol, 21.05% 수율) 및 E72 (5 mg, 0.013 mmol, 26.3% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2674] E71: LCMS: 381 [M+H]⁺. t_R=1.544 mins. (LCMS 조건 2)

[2675] 키랄 HPLC: t_R=3.22 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2676] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.45 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 6.62 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 6.21 (s, 1H), 4.88-5.05 (m, 1H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.26-4.43 (m, 1H), 2.36-2.55 (m, 1H), 2.17 (dd, J=12.4, 7.7 Hz, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 4H), 0.72-0.94 (m, 4H), 0.52-0.64 (m, 2H).

[2677] E72: LCMS: 381 [M+H]⁺. t_R=1.543 mins. (LCMS 조건 2)

[2678] 키랄 HPLC: t_R=3.97 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2679] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.14-9.36 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.66 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.86-5.09 (m, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.23-4.42 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 1H), 2.18 (dd, J=12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 4H), 0.72-0.96 (m, 4H), 0.48-0.66 (m, 2H).

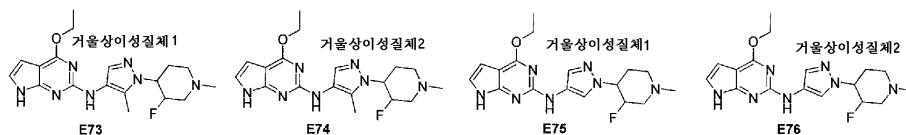
[2680] 실시예 73 및 74, E75 및 E76

[2681] 거울상이성질체 1: 트랜스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E73)

[2682] 거울상이성질체 2: 트랜스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E74)

[2683] 거울상이성질체 1: 트랜스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E75)

[2684] 거울상이성질체 2: 트랜스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E76)



[2685]

[2686]

THF (10.0 ml) 중의 3-플루오로-1-메틸-4-(5-메틸-4-니트로-1H-피라졸-1-일)피페리딘 (D109에 의하여 생성될 수 있음) (750 mg, 1.421 mmol) 및 TBAF (1858 mg, 7.11 mmol, THF 중의 1M)의 용액을 80℃에서 2 시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl로 켄칭시키고, DCM (20 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)에 의하여 정제하여 혼합물 (220 mg, 0.554 mmol, 39.0% 수율)을 얻고, 이를 키랄-HPLC (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 컬럼 온도 40; CO₂ 유속 2.25; 공용매 유속 0.45; 공용매 % 15; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E73 (19.0 mg, 0.051 mmol, 8.64% 수율), E74 (13.6 mg, 0.036 mmol, 6.18% 수율), E75 (2.0 mg, 5.36 μmol, 0.909% 수율) 및 E76 (1.0 mg, 2.68 μmol, 0.455% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2687]

E73: LCMS: 374.2 [M+H]⁺. t_R=1.21 mins. (LCMS 조건 2)

[2688]

키랄 HPLC: t_R=3.27 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2689]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 9.10 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 6.54-6.74 (m, 1H), 6.35 (dd, J=3.4, 1.9 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.82-5.07 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, J=7.2, 7.2, 7.2 Hz, 2H), 3.85-4.07 (m, 1H), 3.18-3.37 (m, 1H), 2.79-3.01 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.91 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2690]

E74: LCMS: 374.2 [M+H]⁺. t_R=1.21 mins. (LCMS 조건 2)

[2691]

키랄 HPLC: t_R=3.85 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2692]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 7.77 (s, 1H), 6.63 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.83-5.08 (m, 1H), 4.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.87-4.05 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 1H), 2.92 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.92 (dd, J=7.8, 5.3 Hz, 1H), 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2693]

E75: LCMS: 360 [M+H]⁺. t_R=1.90 mins. (LCMS 조건 2)

[2694]

키랄 HPLC: t_R=6.72 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2695]

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.65 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.41 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.73-5.00 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 1H), 3.19-3.36 (m, 1H), 2.81-3.00 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 3H).

[2696]

E76: LCMS: 360 [M+H]⁺. t_R=1.90 mins. (LCMS 조건 2)

[2697]

키랄 HPLC: t_R=7.8 mins. (조건: 컬럼 OJ-H (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2698]

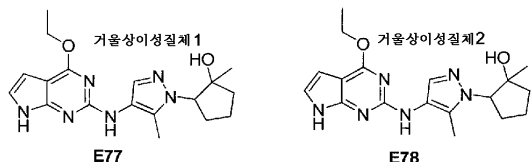
¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d): δ 8.52 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.79 (dd, J=3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.41 (dd, J=3.3, 2.0 Hz, 1H), 4.73-5.06 (m, 1H), 4.39-4.58 (m, 2H), 4.01-4.17

(m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 2.92 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.11-2.32 (m, 4H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2699] 실시예 77 및 78

[2700] 거울상이성질체 1: 트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피콜로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E77)

[2701] 거울상이성질체 1: 트랜스-2-(4-((4-에톡시-7H-피콜로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E78)



[2702]

[2703] 표제 화합물 E77 (63 mg, 0.177 mmol, 43.4% 수율) 및 E78 (66 mg, 0.185 mmol, 45.5% 수율)을 E70의 키랄-HPLC 분리 (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); 컬럼 온도 40.2; CO₂ 유속 2.4; 공용매 유속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)로부터 백색 고체로서 생성하였다.

[2704] E77: LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R=1.149 mins. (LCMS 조건 2)

[2705] 키랄 HPLC: t_R=2.31 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2706] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 6.19 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.19-4.48 (m, 3H), 2.12-2.36 (m, 5H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

[2707] E78: LCMS: 357 [M+H]⁺. t_R=1.153 mins. (LCMS 조건 2)

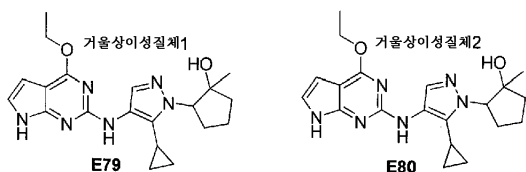
[2708] 키랄 HPLC: t_R=2.53 mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2709] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 6.19 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.19-4.48 (m, 3H), 2.12-2.36 (m, 5H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

[2710] 실시예 79 및 80

[2711] 거울상이성질체 1: 트랜스-2-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피콜로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E79)

[2712] 거울상이성질체 2: 트랜스-2-(5-시클로프로필-4-((4-에톡시-7H-피콜로-[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로펜탄올 (E80)



[2713]

[2714] 표제 화합물 E79 (70 mg, 0.183 mmol, 48.3% 수율) 및 E80 (62 mg, 0.162 mmol, 42.8% 수율)은 E69의 키랄-HPLC 분리 (공용매 MeOH (0.1% DEA); 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); 컬럼 온도 40.1; CO₂ 유속 2.4; 공용매 유

속 0.6; 공용매 % 20; 역압 120; 총 유속 3; PDA 출발 파장 214; PDA 중지 파장 359)로부터 백색 고체로서 생성하였다.

[2715] E79: LCMS: 383 $[M+H]^+$. $t_R=1.217$ mins. (LCMS 조건 2)

[2716] 키랄 HPLC: $t_R=2.19$ mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2717] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.69-7.03 (m, 1H), 6.18 (dd, $J=3.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.06-2.34 (m, 2H), 1.58-1.92 (m, 5H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.75-0.90 (m, 5H), 0.46-0.57 (m, 1H).

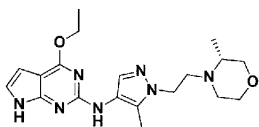
[2718] E80: LCMS: 383 $[M+H]^+$. $t_R=1.221$ mins. (LCMS 조건 2)

[2719] 키랄 HPLC: $t_R=2.42$ mins. (조건: 컬럼 IC (4.6*250 mm, 5 μ m); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2720] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (br. s., 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 6.18 (dd, $J=3.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 2H), 4.37 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.07-2.33 (m, 2H), 1.57-1.91 (m, 5H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.73-0.89 (m, 6H), 0.42-0.59 (m, 1H).

[2721] 실시예 81

[2722] (R)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E81)



[2723]

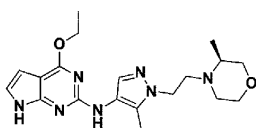
[2724] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (50 mg, 0.253 mmol), D116 (68.1 mg, 0.304 mmol), X-phos (12.6 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (105 mg, 0.759 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (11.58 mg, 0.013 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120°C에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E81 (5.0 mg, 0.013 mmol, 5.13% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2725] LCMS: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1.18$ mins. (LCMS 조건 2)

[2726] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d): δ 8.79 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.37 (dd, $J=2.0, 3.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.49 (q, $J=7.11$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=11.29$ Hz, 1H), 3.56-3.70 (m, 2H), 3.20 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[2727] 실시예 82

[2728] (S)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-(3-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E82)



[2729]

[2730] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (29 mg, 0.147 mmol), D118 (39.5 mg, 0.176 mmol), X-phos (7 mg, 0.015 mmol), K_2CO_3 (60.8 mg, 0.440 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (6.72 mg, 7.34 μ mol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120°C에서 45

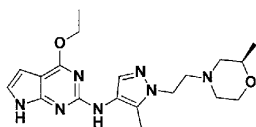
분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E82 (5 mg, 0.013 mmol, 8.84% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2731] LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.256 mins. (LCMS 조건 2)

[2732] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.56 (s, 1H), 6.71 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.19 (d, J=3.51 Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.11 Hz, 2H), 4.08 (t, J=6.65 Hz, 2H), 3.66 (d, J=11.29 Hz, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.67 (br. s., 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.15 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.27 Hz, 3H).

[2733] 실시예 83

[2734] (R)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-(2-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E83)



[2735]

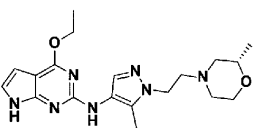
[2736] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (100 mg, 0.506 mmol), D120 (136 mg, 0.607 mmol), X-phos (24.12 mg, 0.051 mmol), K₂CO₃ (210 mg, 1.518 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (23.17 mg, 0.025 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E83 (60.0 mg, 0.156 mmol, 30.8% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2737] LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.25 mins. (LCMS 조건 2)

[2738] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 9.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.51 (dd, J=9.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J=9.0 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.44 (t, J=9.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J=9.0 Hz, 3H).

[2739] 실시예 84

[2740] (S)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-(2-메틸모르폴리노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E84)



[2741]

[2742] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (75 mg, 0.380 mmol), D122 (120 mg, 0.535 mmol), X-phos (18.09 mg, 0.038 mmol), K₂CO₃ (157 mg, 1.139 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (17.38 mg, 0.019 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120℃에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E84 (13 mg, 0.034 mmol, 8.89% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

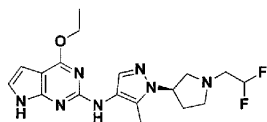
[2743] LCMS: 386 [M+H]⁺. t_R=1.27 mins. (LCMS 조건 2)

[2744] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.20 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 6.20 (dd, J=1.88, 3.39 Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.03 Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.78 Hz, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.62 (t, J=6.78 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.75 (t, J=10.54 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.27 Hz, 3H).

[2745] 실시예 85

[2746] (R)-N-(1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

-2-아민 (E85)



[2747]

[2748]

2-부탄올 (12 ml) 중의 D1 (239 mg, 1.212 mmol), D128 (186 mg, 0.808 mmol), X-phos (7.70 mg, 0.016 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.19 mg, 0.024 mmol) 및 K_2CO_3 (335 mg, 2.423 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 MDAP (염기)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E85 (75 mg, 0.192 mmol, 23.72% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2749]

LCMS: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.177$ mins. (LCMS 조건 1)

[2750]

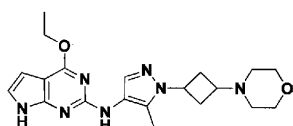
^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.87 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 6.62-6.73 (m, 1H), 6.39 (br. s., 1H), 5.68-6.14 (m, 2H), 4.74-4.86 (m, 1H), 4.51 (q, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.44$ Hz, 1H), 2.84-3.06 (m, 5H), 2.30-2.46 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, $J=7.09$ Hz, 3H).

[2751]

실시예 86

[2752]

4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-모르폴리노시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E86)



[2753]

[2754]

이소프로판올 (5 ml) 중의 D131 (200 mg, 0.363 mmol) 및 수산화나트륨 (5.00 ml, 10.00 mmol, 물 중의 2M)의 용액을 밤새 60℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2N HCl을 pH=7이 될 때까지 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E86 (46 mg, 0.116 mmol, 31.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2755]

LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.30$ mins. (LCMS 조건 2)

[2756]

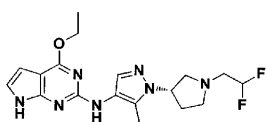
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.20 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 1H), 6.78-6.91 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=1.76, 3.26$ Hz, 1H), 4.38-4.59 (m, 3H), 3.59 (t, $J=4.14$ Hz, 4H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.03$ Hz, 3H)

[2757]

실시예 87

[2758]

(S)-N-(1-(1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E87)



[2759]

[2760]

2-부탄올 (12 ml) 중의 D1 (227 mg, 1.147 mmol), D137 (176 mg, 0.764 mmol), X-phos (7.29 mg, 0.015 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.00 mg, 0.023 mmol) 및 K_2CO_3 (317 mg, 2.293 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 MDAP (염기)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E87 (130 mg, 0.332 mmol, 43.5% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

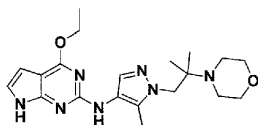
[2761]

LCMS: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.019$ mins. (LCMS 조건 1)

[2762] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 9.19 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.71-6.12 (m, 2H), 4.78 (br. s., 1H), 4.51 (q, J=7.09 Hz, 2H), 3.17 (t, J=8.68 Hz, 1H), 2.79-3.04 (m, 5H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.09 Hz, 3H).

[2763] 실시예 88

[2764] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E88)



[2765]

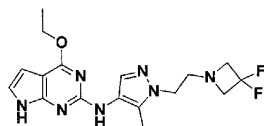
[2766] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (100 mg, 0.506 mmol), D143 (145 mg, 0.607 mmol), X-phos (18.09 mg, 0.038 mmol), K_2CO_3 (210 mg, 1.518 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.12 mg, 0.051 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120°C에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E88 (105 mg, 0.263 mmol, 51.9% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2767] LCMS: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.28$ mins. (LCMS 조건 2)

[2768] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 11.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.86 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=9.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J=9.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 6H).

[2769] 실시예 89

[2770] N-(1-(2-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E89)



[2771]

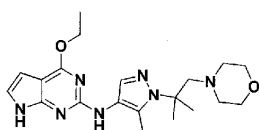
[2772] 2-부탄올 (2 ml) 중의 D1 (15 mg, 0.076 mmol), D145 (19.70 mg, 0.091 mmol), X-phos (3.62 mg, 7.59 μmol), K_2CO_3 (31.5 mg, 0.228 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.48 mg, 3.80 μmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120°C에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E89 (3 mg, 7.95 μmol , 10.47% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2773] LCMS: 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=1.30$ mins. (LCMS 조건 2)

[2774] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.67 (s, 1H), 6.82 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.30 (d, J=3.51 Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.03 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.15 Hz, 2H), 3.55 (t, J=12.17 Hz, 4H), 3.02 (t, J=6.15 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.03 Hz, 3H).

[2775] 실시예 90

[2776] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E90)



[2777]

[2778] 2-부탄올 (1.5 ml) 중의 D1 (50 mg, 0.253 mmol), D151 (70 mg, 0.294 mmol), X-phos (14.64 mg, 0.025

mmol), K_2CO_3 (69.9 mg, 0.506 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (23.17 mg, 0.025 mmol)의 용액을 마이크로파에 의하여 120 °C에서 45 분 동안 조사하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 그 후, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E90 (45 mg, 0.113 mmol, 44.5% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

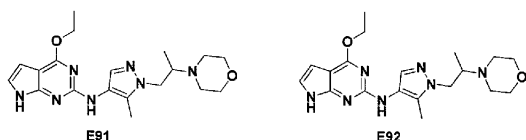
[2779] LCMS: 400 $[M+H]^+$. $t_R=1.75$ mins. (LCMS 조건 2)

[2780] 1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.63 (s, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 6.34 (dd, $J=2.01, 3.26$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.48 (q, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.51-3.67 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.43 (t, $J=7.15$ Hz, 3H).

[2781] 실시예 91 및 92

[2782] 거울상이성질체 1: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E91)

[2783] 거울상이성질체 2: 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(2-메틸-1-모르폴리노프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E92)



[2784]

[2785] THF (10 mL) 중의 D158 (180 mg, 0.334 mmol) 및 TBAF (381 mg, 1.668 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하고, 키랄-HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E91 (21 mg, 0.054 mmol, 14.48% 수율) 및 E92 (16 mg, 0.042 mmol, 11.03% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2786] E91: LCMS: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1.270$ mins. (LCMS 조건 2)

[2787] 키랄 HPLC: $t_R=5.56$ mins. (조건: 컬럼 OZ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2788] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.19 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75-6.96 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=1.76, 3.26$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=7.03$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J=5.90, 13.93$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=7.91, 13.93$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J=4.39$ Hz, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.78$ Hz, 1H).

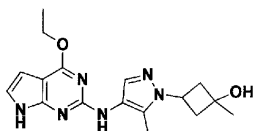
[2789] E92: LCMS: 386 $[M+H]^+$. $t_R=1.277$ mins. (LCMS 조건 2)

[2790] 키랄 HPLC: $t_R=7.55$ mins. (조건: 컬럼 OZ-H (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH (0.1% DEA)). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2791] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.19 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=1.76, 3.26$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J=6.86$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J=6.02, 13.80$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J=7.91, 13.93$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J=4.39$ Hz, 4H), 2.99 (q, $J=6.61$ Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.78$ Hz, 3H)

[2792] 실시예 93

[2793] 3-(4-((4-에톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸시클로부탄올 (E93)



[2794]

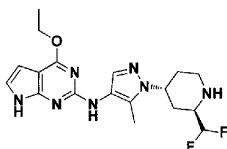
[2795] THF (10 mL) 중의 D168 (300 mg, 0.604 mmol) 및 TBAF (790 mg, 3.02 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열 하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH₃OH=20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E93 (64.0 mg, 0.182 mmol, 30.2% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[2796] LCMS: 343 [M+H]⁺. t_R=1.07 mins. (LCMS 조건 2)

[2797] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.84 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.18 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.43 (dd, J=9.6 Hz, 2H), 4.35 (dd, J=10.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (m, 6H).

[2798] 실시예 94

[2799] N-(1-((2R,4R)-2-(디플루오로메틸)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E94)



[2800]

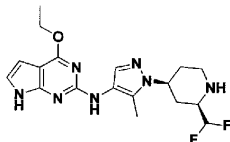
[2801] 2-부탄올 (12 mL) 중의 D1 (51.5 mg, 0.261 mmol), D176 (40 mg, 0.174 mmol), X-phos (1.656 mg, 3.47 μmol), Pd₂(dba)₃ (4.77 mg, 5.21 μmol) 및 K₂CO₃ (72.0 mg, 0.521 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 MDAP (염기)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E94 (17 mg, 0.043 mmol, 25.00% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2802] LCMS: 392 [M+H]⁺. t_R=2.030 mins. (LCMS 조건 1)

[2803] ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.64 (s, 1H), 6.83 (d, J=3.30 Hz, 1H), 6.31 (d, J=3.67 Hz, 1H), 5.89-6.15 (m, 1H), 4.63 (qd, J=3.97, 7.89 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.21 Hz, 2H), 3.61 (dt, J=5.32, 14.21 Hz, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.02 (ddd, J=3.48, 8.34, 12.38 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (ddd, J=4.95, 8.16, 13.66 Hz, 1H), 1.95-2.11 (m, 3H), 1.43 (t, J=7.15 Hz, 3H).

[2804] 실시예 95

[2805] N-(1-((2R,4S)-2-(디플루오로메틸)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E95)



[2806]

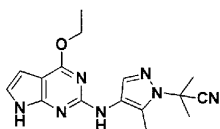
[2807] 2-부탄올 (12 mL) 중의 D1 (57.7 mg, 0.292 mmol), D178 (56 mg, 0.243 mmol), X-phos (2.319 mg, 4.86 μmol), Pd₂(dba)₃ (6.68 mg, 7.30 μmol) 및 K₂CO₃ (101 mg, 0.730 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 MDAP (염기)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E95 (51 mg, 0.127 mmol, 52.1% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[2808] LCMS: 392 $[M+H]^+$. $t_R=1.895$ mins. (LCMS 조건 1)

[2809] 1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4): δ 7.60-7.72 (m, 1H), 6.83 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 5.70-5.94 (m, 1H), 4.50 (q, $J=7.21$ Hz, 2H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.30 (d, $J=13.20$ Hz, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92-2.13 (m, 4H), 1.43 (t, $J=7.15$ Hz, 3H).

[2810] 실시예 96

[2811] 2-(4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴 (E96)



[2812]

[2813] $POCl_3$ (50 ml) 중의 D183 (510 mg, 1.49 mmol)의 용액을 90°C에서 1 시간 동안 교반하였다. $POCl_3$ 을 증발에 의하여 제거하고, 혼합물을 얼음물 (100 ml)에 부었다. 포화 Na_2CO_3 을 pH 8이 될 때까지 첨가하고, 유기층을 EtOAc (100 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 (ACN/ H_2O : 45/55)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E96 (380 mg, 78% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

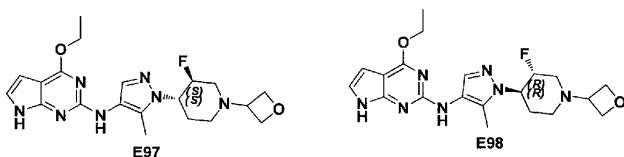
[2814] LCMS: 326 $[M+H]^+$. $t_R=3.836$ mins. (LCMS 조건 3)

[2815] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.21-6.23 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2816] 실시예 97 및 98

[2817] 4-에톡시-N-(1-((3S,4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E97)

[2818] 4-에톡시-N-(1-((3R,4R)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E98)



[2819]

[2820] 디옥산 (20 ml) 중의 D1 (390 mg, 1.98 mmol), D185 (420 mg, 1.65 mmol), X-phos (157 mg, 0.33 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (144 mg, 0.16 mmol) 및 K_2CO_3 (683 mg, 4.95 mmol)의 용액을 밤새 100°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=40:1)에 의하여 정제하여 라세메이트 (320 mg, 49% 수율)를 담황색 고체로서 얻고, 이를 키랄-HPLC에 의하여 추가로 분리하고, 정제용-HPLC [워터스 엑스브리지(Waters xbridge)TM C18, 5 μm , 19 \times 150 mm; 유동 상: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)/MeCN: MeCN 10%로부터 95%, 15 ml/min, T=6 min]에 의하여 정제하여 표제 화합물 E97 및 E98을 얻었다.

[2821] E97: LCMS: 416 $[M+H]^+$. $t_R=3.50$ mins. (LCMS 조건 3)

[2822] 키랄 HPLC: $t_R=6.688$ mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6 \times 250 mm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C)

[2823] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-4.77 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[2824] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -186.1.

[2825] E98: LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =2.98 mins. (LCMS 조건 3)

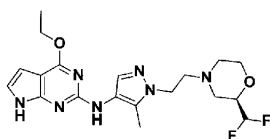
[2826] 키랄 HPLC: t_R =5.96 mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C)

[2827] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-4.77 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[2828] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -186.1.

[2829] 실시예 99

[2830] (R)-N-(1-(2-(2-(디플루오로메틸)모르폴리노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E99)



[2831]

[2832] H_2O (2 ml), 디옥산 (3 ml) 및 EtOH (5 ml) 중의 D199 (125 mg, 0.217 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (847 mg, 2.60 mmol)을 첨가하였다. 반응을 105°C로 가열하고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 물 (50 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 ml)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 (ACN/ H_2O = 40-60%)에 의하여 정제하고, 키랄 HPLC (키랄 조건: 키랄팩 IC 5 μm 4.6*250 nm, Hex:EtOH = 80:20, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C. R_t = 9.195 min)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E100 (13 mg, 85% ee, 수율 14%)을 회백색 고체로서 얻었다.

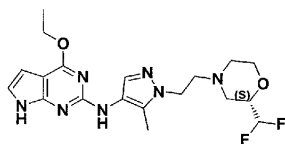
[2833] LCMS: 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.278 mins. (LCMS 조건 3)

[2834] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.66 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.76 (td, J = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.76 (m, 2H), 2.69-2.87 (m, 4H), 2.22-2.32 (m, 4H), 2.19 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[2835] ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD): δ -130.1 (d, J = 295 Hz, 1F); -132.7 (d, J = 295 Hz, 1F).

[2836] 실시예 100

[2837] (S)-N-(1-(2-(2-(디플루오로메틸)모르폴리노)에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E100)



[2838]

[2839]

H₂O (2 ml), 디옥산 (3 ml) 및 EtOH (5 ml) 중의 D192 (150 mg, 0.260 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.00 g, 3.07 mmol)을 첨가하였다. 반응을 105℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 15 ml의 물에 붓고, EtOAc (10 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC (편파이어 C18 5 μm 19×15 mm, 15-70% B, A: H₂O (0.1% NH₄HCO₃), B: ACN, UV 214 nm, 유속 15 ml/min, RT:80 min) 및 키랄 HPLC (키랄 조건: 키랄팩 IC 5 μm 4.6×250 mm, Hex:EtOH = 80:20, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30℃. Rt = 8.417 min)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E100 (15 mg, 98.7% ee, 수율 14%)을 황색 고체로서 얻었다.

[2840]

LCMS: 422 [M+H]⁺. t_R=3.332 mins. (LCMS 조건 3)

[2841]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.66 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 54.8, 3.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 3H), 2.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.21-2.31 (m, 4H), 2.18 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[2842]

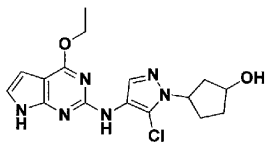
¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD): δ -130.1 (d, J = 295 Hz, 1F); -132.7 (d, J = 295 Hz, 1F).

[2843]

실시예 101

[2844]

(±)-트랜스-3-(5-클로로-4-((4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일) 시클로펜탄올 (E101)



[2845]

[2846]

2-부탄올 (10 ml) 중의 D200 (320 mg, 0.745 mmol), D1 (177 mg, 0.894 mmol), X-phos (7.10 mg, 0.015 mmol), K₂CO₃ (618 mg, 4.47 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (20.46 mg, 0.022 mmol)의 용액을 마이크로파 하에서 120 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:0-0:1)에 의하여 직접 정제한 후, MDAP (염기 상, 물 중의 30~70% CH₃CN)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E101 (75 mg, 0.207 mmol, 27.8% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[2847]

LCMS: 363 [M+H]⁺. t_R=2.529 mins. (LCMS 조건 1)

[2848]

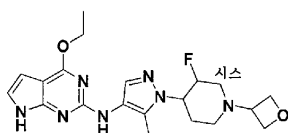
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.75 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (quin, J=7.27 Hz, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.56 (q, J=7.09 Hz, 2H), 2.31-2.48 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.36 Hz, 1H), 1.48 (t, J=6.97 Hz, 3H).

[2849]

실시예 102

[2850]

거울상이성질체 1: 시스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E102)



[2851]

[2852]

디옥산 (10 ml) 중의 D1 (128 mg, 0.648 mmol), D207 (150 mg, 0.590 mmol), X-phos (60 mg, 0.11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53 mg, 0.058 mmol), K_2CO_3 (244 mg, 1.77 mmol)의 용액을 110°C에서 N_2 하에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 20-50% ACN)에 의하여 정제하고, 정제용-HPLC (기기: 컬럼: 보스톤(Boston) C18, 5 μm , 21*150 mm; 이동상: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)/MeCN: MeCN 20%로부터 70%, 20 ml/min, T = 15 min, t_r = 7.2 min)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E102 (30 mg, 100% ee)를 담황색 고체로서 얻었다.

[2853]

LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_r =3.29 mins. (LCMS 조건 3)

[2854]

키랄 HPLC: t_r =6.73 mins. (키랄 조건: OD-H; 5 μm 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2855]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 7H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[2856]

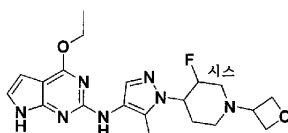
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -198.1.

[2857]

실시예 103

[2858]

거울상이성질체 2: 시스-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E103)



[2859]

[2860]

디옥산 (10 ml) 중의 D1 (119 mg, 0.602 mmol), D208 (140 mg, 0.550 mmol), X-phos (52 mg, 0.10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.05 mmol) 및 K_2CO_3 (227 mg, 1.65 mmol)의 용액을 110°C에서 N_2 하에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 C18 상의 컬럼 크로마토그래피 (물 중의 20-50% ACN)에 의하여 정제하고, 정제용-HPLC (기기: 컬럼: 보스톤 C18, 5 μm , 21*150 mm; 이동상: H_2O (0.1% NH_4HCO_3)/MeCN: MeCN 20%로부터 70%, 20 ml/min, T = 15 min, t_r =7.2 min)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E103 (20 mg, 11.5% 수율, 100% ee)을 담황색 고체로서 얻었다.

[2861]

LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_r =3.29 mins. (LCMS 조건 3)

[2862]

키랄 HPLC: t_r =7.61 mins. (키랄 조건: OD-H 5 μm ; 4.6*250 nm, Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2863]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 7H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

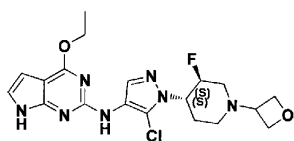
[2864]

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -198.

[2865]

실시예 104

[2866] N-(5-클로로-1-((3S,4S)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E104)



[2867]

[2868] 디옥산 (20 ml) 중의 D1 (181 mg, 0.92 mmol), D213 (210 mg, 0.76 mmol), X-phos (71 mg, 0.15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 mg, 0.07 mmol) 및 K_2CO_3 (314 mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 110°C에서 N_2 하에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 플래쉬 크로마토그래피 (물 중의 20-50% 아세토니트릴)에 의하여 정제하여 미정제 생성물 (100 mg, 30% 수율)을 담황색 고체로서 얻고, 이를 정제용-HPLC [웰치 XB C18 5 μm 21.2*150 mm, H_2O 중의 10-70% 아세토니트릴, UV: 214 nm, 유속: 20 ml/min, t_R =10.8 min]에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E104 (60 mg, 99.7% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[2869] LCMS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.85 mins. (LCMS 조건 3)

[2870] 키랄 HPLC: t_R =8.92 mins. (ID, CO_2 : MeOH = 70:30, 유속: CO_2 유속: 2.1, 공용매: 0.899, 역압: 100, T = 39.9 °C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

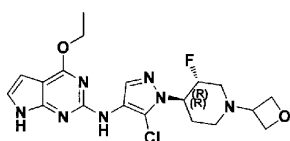
[2871] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 5H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[2872] ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -186.6.

[2873] E104 $[\alpha]_D = -6.63^\circ$ (농도=1.660 g/100 ml, CHCl_3 , T: 20.2°C)

[2874] 실시예 105

[2875] N-(5-클로로-1-((3R,4R)-3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E105)



[2876]

[2877] 디옥산 (30 ml) 중의 D1 (258 mg, 1.31 mmol), D218 (300 mg, 1.09 mmol), X-phos (99 mg, 0.21 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 mg, 0.10 mmol) 및 K_2CO_3 (451 mg, 3.27 mmol)의 혼합물을 밤새 110°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 플래쉬 크로마토그래피 (물 중의 20-50% 아세토니트릴)에 의하여 정제하여 미정제 생성물 (200 mg, 50% 수율)을 담황색 고체로서 얻고, 이를 정제용-HPLC [웰치 XB C18 5 μm 21.2*150 mm, H_2O 중의 10-70% 아세토니트릴, UV: 214 nm, 유속: 20 ml/min, t_R =11.0 min]에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E105 (100 mg, 99.5% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

[2878] LCMS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.85 mins. (LCMS 조건 3)

[2879] 키랄 HPLC: t_R =6.87 mins. (ID, CO_2 : MeOH = 70:30, 유속: CO_2 유속: 2.1, 공용매: 0.899, 역압: 100, T = 39.9 °C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2880] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23

(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.51-4.41(m, 5H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

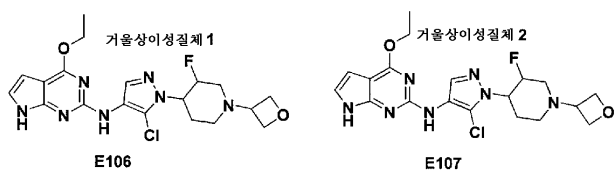
[2881] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -186.6;

[2882] $[\alpha]_D = +6.02^\circ$ (농도=1.629 g/100 ml, CHCl_3 , T: 20.3°C)

[2883] 실시예 106 및 107

[2884] 거울상이성질체 1: 시스-N-(5-클로로-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E106)

[2885] 거울상이성질체 2: 시스-N-(5-클로로-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E107)



[2886]

[2887] 디옥산 (30 ml) 중의 D1 (345 mg, 1.75 mmol), D221 (400 mg, 1.46 mmol), X-phos (139 mg, 0.29 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (132 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (604 mg, 4.38 mmol)의 혼합물을 밤새 105°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 C18 상의 플래쉬 크로마토그래피 (물 중의 20-50% 아세토니트릴)에 의하여 정제하여 표제 생성물 (150 mg, 24% 수율)을 담황색 고체로서 얻고, 이를 SFC에 의하여 추가로 분리하여 표제 화합물 E106 (40 mg, t_R =5.5 min, 100% ee) 및 E107 (40 mg, t_R =6.5 min, 99% ee)을 얻었다.

[2888] E106: LCMS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.61 mins. (LCMS 조건 3)

[2889] 키랄 HPLC: t_R =5.5 mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 250 mm*4.6 mm, CO_2 : MeOH (0.2% DEA) = 70:30, 유속: CO_2 유속: 2.1, 공용매: 0.899, 역압: 100, T = 39.9°C. 시간 = 10 min). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2890] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.61-4.40 (m, 7H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2891] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -198.6.

[2892] E107: LCMS: 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.615 mins. (LCMS 조건 3)

[2893] 키랄 HPLC: t_R =6.5 mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 250 mm*4.6 mm, CO_2 : MeOH (0.2% DEA) = 70:30, 유속: CO_2 유속: 2.1, 공용매: 0.899, 역압: 100, T = 39.9°C. 시간 = 10 min). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

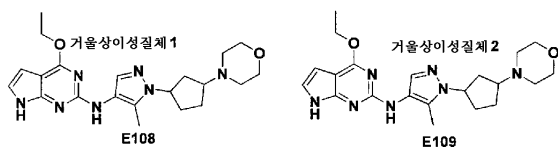
[2894] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 4.61-4.40 (m, 7H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2895] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -198.6.

[2896] 실시예 108 및 109

[2897] 거울상이성질체 1: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E108)

[2898] 거울상이성질체 2: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E109)



[2899]

[2900] 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 D224 (279 mg, 1.12 mmol), D1 (242 mg, 1.23 mmol), X-phos (107 mg, 0.224 mmol), Pd₂(dba)₃ (101 mg, 0.113 mmol) 및 K₂CO₃ (464 mg, 3.36 mmol)의 용액을 밤새 105°C에서 N₂ 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, DCM (50 ml)으로 희석하고, 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=1:1)에 의하여 정제하여 라세메이트 (243 mg)를 갈색 오일로서 얻고, 키랄-HPLC 및 C18 컬럼 (MeCN/H₂O=30:70)에 의하여 분리하여 표제 화합물 E108 (t_R=5.753 min, 30 mg, 95.9% ee) 및 E109 (t_R=7.195 min, 26 mg, 99.7% ee)를 얻었다.

[2901] E108: LCMS: 412 [M+H]⁺. t_R=2.970 mins. (LCMS 조건 3)

[2902] 키랄 HPLC: t_R=5.573 mins. (IC 5 μm 4.6×250 mm; 주입: 8 μl; 이동상: Hex:EtOH:DEA = 50:50:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 254 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2903] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.38 (br s, 4H), 2.15-1.92 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

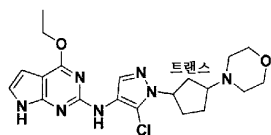
[2904] E109: LCMS: 412 [M+H]⁺. t_R=3.510 mins. (LCMS 조건 3)

[2905] 키랄 HPLC: t_R=7.195 mins. (IC 5 μm 4.6×250 mm; 주입: 8 μl; 이동상: Hex:EtOH:DEA = 50:50:0.2, 유속: 1.0 ml/min, 254 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2906] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.18-6.17 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.38 (br s, 4H), 2.15-1.92 (m, 8H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2907] 실시예 110

[2908] 거울상이성질체 1: (트랜스)-N-(5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E110)



[2909]

[2910] 디옥산 (30 ml) 중의 D230 (181 mg, 0.67 mmol), D1 (198 mg, 1.01 mmol), X-phos (64 mg, 0.134 mmol) 및 K₂CO₃ (290 mg, 2.11 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0.067 mmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (용리제: EtOAc) 및 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E110 (23 mg, 10% 수율, 97.5% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

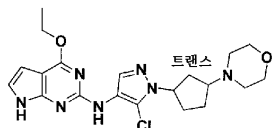
[2911] LCMS: 432 [M+H]⁺. t_R=3.936 mins. (LCMS 조건 3)

[2912] 키랄 HPLC: t_R=11.753 mins. (IF 5 μm, 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2913] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.53 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[2914] 실시예 111

[2915] 거울상이성질체 2: (트랜스)-N-(5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E111)



[2916]

[2917] 디옥산 (30 ml) 중의 D231 (162 mg, 0.60 mmol), D1 (178 mg, 0.90 mmol), X-phos (58 mg, 0.12 mmol) 및 K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0.060 mmol)를 N_2 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (EtOAc) 및 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E111 (62 mg, 20% 수율, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

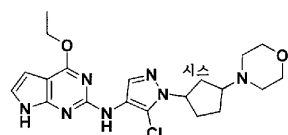
[2918] LCMS: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.401$ mins. (LCMS 조건 3)

[2919] 키랄 HPLC: $t_R=8.594$ mins. (IF 5 μm , 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T = 30 °C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2920] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2921] 실시예 112

[2922] (시스)-N-(5-클로로-1-(3-모르폴리노시클로펜틸)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E112)



[2923]

[2924] 디옥산 (5 ml) 중의 D234 (20 mg, 0.074 mmol), D1 (16 mg, 0.081 mmol), X-phos (5.3 mg, 0.011 mmol) 및 K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.007 mmol)를 실온에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 120 °C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 C18 (ACN/ H_2O = 40-60%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E112 (1.7 mg, 5%)을 백색 고체로서 얻었다.

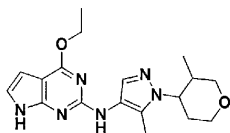
[2925] LCMS: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.37$ mins. (LCMS 조건 3)

[2926] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2927] 실시예 113

[2928] 거울상이성질체 1: (시스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로

로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E113)



[2929]

[2930] 디옥산 (6 ml) 중의 D242 (70 mg, 0.36 mmol), D1 (109 mg, 0.43 mmol), X-phos (34 mg, 0.072 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 mg, 0.036 mmol) 및 K_2CO_3 (148 mg, 1.08 mmol)의 용액을 밤새 110°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (DCM:MeOH = 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E113 (22.0 mg, 수율 17%, 100% ee)을 얻었다.

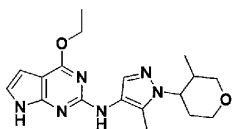
[2931] LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.801$ mins. (LCMS 조건 3)

[2932] 키랄 HPLC: $t_R=4.54$ mins. (컬럼: ID; 공용매: MeOH (0.2 DEA); CO_2 유속: 2.1; 공용매 유속: 0.899; T = 40°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2933] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 7.63 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[2934] 실시예 114

[2935] 거울상이성질체 2: (시스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E114)



[2936]

[2937] 디옥산 (6 ml) 중의 D243 (66 mg, 0.36 mmol), D1(109 mg, 0.43 mmol), X-phos (34 mg, 0.072 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 mg, 0.036 mmol) 및 K_2CO_3 (148 mg, 1.08 mmol)의 용액을 밤새 110°C에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (DCM:MeOH = 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E114 (55.8 mg, 수율 44%, 100% ee)를 얻었다.

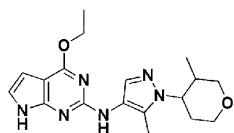
[2938] LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.802$ mins. (LCMS 조건 3)

[2939] 키랄 HPLC: $t_R=3.76$ mins. (컬럼: ID; 공용매: MeOH (0.2 DEA); CO_2 유속: 2.1; 공용매 유속: 0.899; T = 40°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2940] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.63 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[2941] 실시예 115

[2942] 거울상이성질체 1: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E115)



[2943]

[2944]

디옥산 (6 ml) 중의 D244 (35 mg, 0.18 mmol), D1 (55 mg, 0.22 mmol), X-phos (17 mg, 0.036 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.018 mmol) 및 K_2CO_3 (74 mg, 0.54 mmol)의 용액을 밤새 110℃에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (DCM/MeOH = 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E115 (22.6 mg, 수율 35%, 100% ee)를 얻었다.

[2945]

LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.791$ mins. (LCMS 조건 3)

[2946]

키랄 HPLC: $t_R=6.87$ mins. (컬럼: IE; 공용매: MeOH (0.2 DEA); CO_2 유속: 2.1; 공용매 유속: 0.899; T = 40℃). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2947]

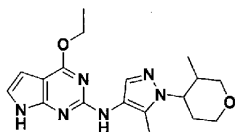
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[2948]

실시예 116

[2949]

거울상이성질체 2: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(3-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E116)



[2950]

[2951]

디옥산 (6 ml) 중의 D245 (35 mg, 0.18 mmol), D1 (55 mg, 0.22 mmol), X-phos (17 mg, 0.036 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.018 mmol), K_2CO_3 (74 mg, 0.54 mmol)의 용액을 밤새 110℃에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (DCM:MeOH = 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E116 (15.0 mg, 수율 24%, 97.3% ee)을 얻었다.

[2952]

LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.791$ mins. (LCMS 조건 3)

[2953]

키랄 HPLC: $t_R=6.12$ mins. (컬럼: IE; 공용매: MeOH (0.2 DEA); CO_2 유속: 2.1; 공용매 유속: 0.899; T = 40℃). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2954]

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.68 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.22 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[2955]

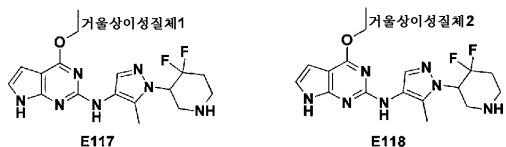
실시예 117 및 118

[2956]

거울상이성질체 1: N-(1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E117)

[2957]

거울상이성질체 2: N-(1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E118)



[2958]

[2959]

이소프로판올 (10 ml) 중의 D253 (760 mg, 1.592 mmol)의 용액에 HCl (7.64 ml, 38.2 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 라세메이트 (601 mg, 1.592 mmol, 100% 수율)를 얻고, 그 중 200 mg을 SFC에 의하여 분리하고, 정제용-TLC (CH₂Cl₂:메탄올 = 10:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E117 (30 mg, 수율 15%, 100% ee) 및 E118 (45 mg, 수율 23%, 99.1% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[2960]

E117: LCMS: 378 [M+H]⁺. t_R=3.568 mins. (LCMS 조건 3)

[2961]

키랄 HPLC: t_R=2.1 mins. (IC 컬럼, CO₂:MeOH:DEA = 60:40:0.2, 유속: 1.799 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2962]

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.71 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2963]

E118: LCMS: 378 [M+H]⁺. t_R=3.025 mins. (LCMS 조건 3)

[2964]

키랄 HPLC: t_R=3.66 mins. (IC 컬럼, CO₂:MeOH:DEA = 60:40:0.2, 유속: 1.799 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2965]

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 4H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[2966]

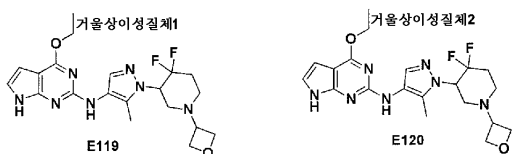
실시예 119 및 120

[2967]

거울상이성질체 1: N-(1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E119)

[2968]

거울상이성질체 2: N-(1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E120)



[2969]

[2970]

DMF (10 ml) 중의 N-(1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (200 mg, 0.530 mmol)의 용액에 옥세탄-3-온 (764 mg, 10.60 mmol)을 일부분씩 첨가한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (337 mg, 1.590 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 C18 역상 컬럼에 의하여 정제하여 라세미 (200 mg, 0.461 mmol, 87% 수율)를 얻고, 이를 키랄 HPLC에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E119 (9.2 mg, 수율 7.7%, 96.5% ee) 및 E120 (8.1 mg, 수율 6.8%, 70.9% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[2971]

E119: LCMS: 433 [M+H]⁺. t_R=3.714 mins. (LCMS 조건 3)

[2972]

키랄 HPLC: t_R=6.097 mins. (OD-H 5 μm 4.6*250 nm, Hex:EtOH = 70:30, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2973] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 3H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 6H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2974] E120: LCMS: 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.714 mins. (LCMS 조건 3)

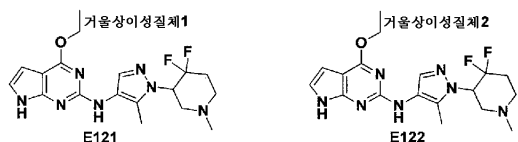
[2975] 키랄 HPLC: t_R =7.588 mins. (OD-H 5 μm 4.6*250 nm, Hex:EtOH = 70:30, 유속: 1.0 ml/min, 230 nm, T = 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2976] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.75-4.68 (m, 3H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 6H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2977] 실시예 121 및 122

[2978] 거울상이성질체 1: N-(1-(4,4-디플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E121)

[2979] 거울상이성질체 2: N-(1-(4,4-디플루오로-1-메틸피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E122)



[2980]

[2981] DMF (5 ml) 중의 N-(1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (122 mg, 0.323 mmol), 포름알데히드 (0.241 ml, 3.23 mmol)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (206 mg, 0.970 mmol)를 -10°C에서 첨가하고, 반응을 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO_3 에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 컬럼, SFC 및 정제용-TLC (CH_2Cl_2 :메탄올 = 12:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E121 (15 mg, 수율 17%, 100% ee) 및 E122 (14 mg, 수율 16%, 98.5% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

[2982] E121: LCMS: 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.236 mins. (LCMS 조건 3)

[2983] 키랄 HPLC: t_R =2.96 mins. (키랄 조건: IC 컬럼, CO_2 :MeOH:DEA = 75:25:0.2, 유속: 2.25 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2984] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 9.93(s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.51-4.32 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[2985] ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -102.79, -103.62, -116.14, -116.98.

[2986] E122: LCMS: 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.235 mins. (LCMS 조건 3)

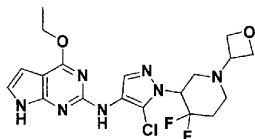
[2987] 키랄 HPLC: t_R =4.08 mins. (키랄 조건: IC 컬럼, CO_2 :MeOH:DEA = 75:25:0.2, 유속: 2.25 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2988] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 10.44(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.51-4.30 (m, 3H), 3.13 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.27-2.04 (m, 5H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[2989] ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -102.83, -103.72, -116.09, -116.94.

[2990] 실시예 123

[2991] 거울상이성질체 1: N-(5-클로로-1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E123)



[2992]

[2993] 디옥산 (20 mL) 중의 D257 (280 mg, 0.96 mmol), D1 (208 mg, 1.05 mmol), X-phos (69 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (795 mg, 5.76 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 mg, 0.096 mmol)을 실온에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 115°C 에서 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ = 40-60%)에 의하여 정제하고, 정제용-HPLC (선파이어 19×150 mm; 25-65% B; A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3) B: ACN; $V = 20$ mL/min; $t_R=12.6$ min)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E123 (55 mg, 13%, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

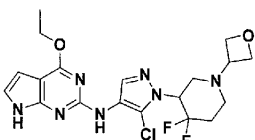
[2994] LCMS: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.06$ mins. (LCMS 조건 3)

[2995] 키랄 HPLC: $t_R=9.737$ mins. (키랄팩 OD-H $5 \mu\text{m}$, 4.6×250 mm, 상: Hex:EtOH = 70:30, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[2996] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52-4.79 (m, 7H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.13-2.35 (m, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[2997] 실시예 124

[2998] 거울상이성질체 2: N-(5-클로로-1-(4,4-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E124)



[2999]

[3000] 디옥산 (20 mL) 중의 D258 (280 mg, 0.96 mmol), D1 (208 mg, 1.05 mmol), X-phos (69 mg, 0.14 mmol) 및 K_2CO_3 (795 mg, 5.76 mmol)의 용액에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 mg, 0.096 mmol)를 실온에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 115°C 에서 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 농축시키고, 미정제물을 컬럼 C18 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ = 40-60%)에 의하여 정제하고, 정제용-HPLC (선파이어 19×150 mm; 25-65% B; A: H_2O (0.1% NH_4HCO_3) B: ACN; $V = 20$ mL/min; $t_R=12.6$ min)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E124 (42 mg, 10%, 100% ee)를 황색 고체로서 얻었다.

[3001] LCMS: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.06$ mins. (LCMS 조건 3)

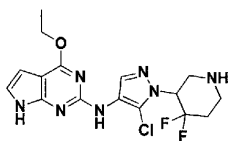
[3002] 키랄 HPLC: $t_R=7.823$ mins. (키랄팩 OD-H $5 \mu\text{m}$, 4.6×250 mm, 상: Hex:EtOH = 70:30, F: 1.0 mL/min, W: 230 nm, T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3003] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52-4.71 (m, 7H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.13-

2.35 (m, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3004] 실시예 125

[3005] 거울상이성질체 1: N-(5-클로로-1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E125)



[3006]

[3007] MeOH (3 ml) 중의 D261 (40 mg, 0.080 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (2 ml, 4 M)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 5 ml의 포화 수성 NaHCO₃에 부었다. 수성층을 EtOAc (10 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 30-50%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E125 (9 mg, 수율 28%, 100% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

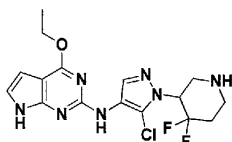
[3008] LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R=3.31 mins. (LCMS 조건 3)

[3009] 키랄 HPLC: t_R=7.523 mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6×250 mm, 상: Hex:EtOH=70:30; F: 1.0 ml/min; W: 230 nm; T:30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3010] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3011] 실시예 126

[3012] 거울상이성질체 2: N-(5-클로로-1-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E126)



[3013]

[3014] MeOH (5 ml) 중의 D262 (55 mg, 0.110 mmol)의 용액에 HCl/디옥산 (4 ml, 4M)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 50 ml의 포화 수성 NaHCO₃에 부었다. 수성층을 EtOAc (50 ml×2)로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 35-50%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E126 (17 mg, 39% 수율, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[3015] LCMS: 398 [M+H]⁺. t_R=2.99 mins. (LCMS 조건 3)

[3016] 키랄 HPLC: t_R=5.391 mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6×250 mm, 상: Hex:EtOH=70:30; F: 1.0 ml/min; W: 230 nm; T:30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3017] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3018] 실시예 127 및 128

[3019] 거울상이성질체 1: (시스)-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-

7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E127)

[3020] 거울상이성질체 2: (시스)-4-에톡시-N-(1-(3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E128)



[3021]

[3022] 디옥산 (30 ml) 중의 D268 (250 mg, 1.26 mmol)의 용액에 D1 (311 mg, 1.58 mmol), Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0.126 mmol), X-phos (120 mg, 0.252 mmol) 및 K₂CO₃ (520 mg, 3.78 mmol)을 실온에서 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 밤새 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 (PE:EA=1:1 내지 0:1)에 의하여 정제하여 라세메이트 (200 mg, 수율 44%)를 황색 고체로서 얻었다, 이를 SFC에 의하여 추가로 분리하여 표제 화합물 E127 (11.1 mg, t_R=4.72 min) 및 E128 (13.0 mg, t_R=5.92 min)을 얻었다.

[3023] E127: LCMS: 361 [M+H]⁺. t_R=3.506 mins. (LCMS 조건 3)

[3024] 키랄 HPLC: t_R=4.72 mins. (키랄 조건: 키랄팩 IE, 80-20-CO₂-MeOH, 유속: 2.4, T = 39.9℃). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3025] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.83-4.58 (m, 2H), 4.44 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[3026] ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz): δ -203.4.

[3027] E128: LCMS: 361 [M+H]⁺. t_R=3.522 mins. (LCMS 조건 3)

[3028] 키랄 HPLC: t_R=5.92 mins. (키랄 조건: 키랄팩 IE, 80-20-CO₂-MeOH, 유속: 2.4, T = 39.9℃). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

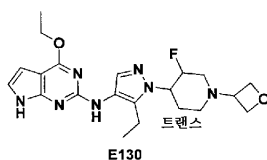
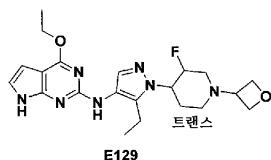
[3029] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.83-4.58 (m, 2H), 4.44 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.36 (t, J =7.2 Hz, 3H).

[3030] ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz): δ -203.4.

[3031] 실시예 129 및 130

[3032] 거울상이성질체 1: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-에틸-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E129)

[3033] 거울상이성질체 2: (트랜스)-4-에톡시-N-(5-에틸-1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E130)



[3034]

[3035] 디옥산 (15 ml) 중의 D272 (125 mg, 0.47 mmol), D1 (101 mg, 0.51 mmol), K₂CO₃ (259 mg, 1.88 mmol) 및 X-phos (41 mg, 0.071 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.047 mmol)를 실온에서 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 120℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=50:1)에 의하여 정제하여 원하는 라세메이트 (80 mg, 75%)를 얻고, 이를 키랄 HPLC (OJ-H 5 μ m 4.6*250 mm 상: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm T: 30) 및 C18 상의 컬럼 (MeCN/H₂O = 35-55%)에 의하여 분리하여 표제 화합물 E129 (14 mg, t_R=8.735 min, 100% ee) 및 E130 (10 mg, t_R=11.262 min, 97.5% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[3036] E129: LCMS: 430 [M+H]⁺. t_R=3.298 mins. (LCMS 조건 3)

[3037] 키랄 HPLC: t_R=8.735 mins. (키랄셀(Chiralcel) OJ-H 5 μ m 4.6*250 mm 상: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3038] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (s, 1H), 6.80 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 5.09-4.90 (m, 1H), 4.71 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.63 (q, J= 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.73 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.40 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J= 7.6 Hz, 3H).

[3039] ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -189.1.

[3040] E130: LCMS: 430 [M+H]⁺. t_R=3.298 mins. (LCMS 조건 3)

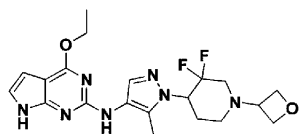
[3041] 키랄 HPLC: t_R=11.262 mins. (키랄셀 OJ-H 5 μ m 4.6*250 mm 상: Hex/EtOH = 70/30, F: 1 ml/min w: 230 nm T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3042] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (s, 1H), 6.80 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 5.08-4.90 (m, 1H), 4.71 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 4.63 (q, J= 6.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.73 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.40 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J= 7.6 Hz, 3H).

[3043] ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -189.1.

[3044] 실시예 131

[3045] 거울상이성질체 1: N-(1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E131)



[3046]

[3047] 디옥산 (5 ml) 중의 D280 (70 mg, 0.26 mmol), D1 (76 mg, 0.39 mmol) 및 K₂CO₃ (108 mg, 0.780 mmol)의 혼합물에 X-phos (45 mg, 0.090 mmol)에 이어서 Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.050 mmol)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 환류 하에 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 정제용-HPLC 및 정제용-TLC (EA:MeOH = 20:1)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E131 (20 mg, 17% 수율, 99.5% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[3048] LCMS: 434 [M+H]⁺. t_R=3.60 mins. (LCMS 조건 3)

[3049] 키랄 HPLC: t_R=7.39 mins. (키랄팩 ID 5 μ m 4.6*250 mm, 공용매: MeOH F: 2.1 ml/min; 유속: 0.899). 절대 입

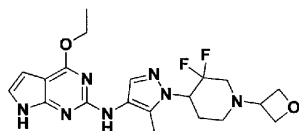
체화학은 측정하지 않았다.

[3050] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.73 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.00-3.17 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.26- 2.36 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[3051] ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -107.3 (d, J = 242 Hz, 1F), -116.1 (d, J = 242, 1F).

[3052] 실시예 132

[3053] 거울상이성질체 2: N-(1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E132)



[3054]

[3055] 1,4-디옥산 (5 ml) 중의 D281 (80 mg, 0.29 mmol), D1 (90 mg, 0.45 mmol), X-phos (50 mg, 0.10 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42 mg, 0.050 mmol) 및 K_2CO_3 (120 mg, 0.870 mmol)의 용액을 밤새 환류 하에 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 DCM 중에 현탁시키고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하고, 정제용-TLC (EA:MeOH=20:1)에 의하여 추가로 정제하여 표제 화합물 E132 (20 mg, 15% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3056] LCMS: 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.60 mins. (LCMS 조건 3)

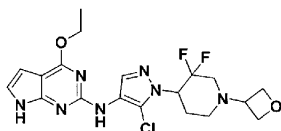
[3057] 키랄 HPLC: t_R =6.10 mins. (조건: 컬럼 ID (4.6*250 mm, 5 μm); (공용매 MeOH). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3058] ^1H NMR (300MHz, 메탄올- d_4): δ 7.73 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.01-3.16 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.42-2.60 (m, 1H), 2.26- 2.35 (m, 4H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3059] ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -107.3 (d, J = 242 Hz, 1F), -116.1 (d, J = 242, 1F).

[3060] 실시예 133

[3061] 거울상이성질체 1: N-(5-클로로-1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E133)



[3062]

[3063] 디옥산 (15 ml) 중의 D285 (100 mg, 0.342 mmol)의 용액에 D1 (101 mg, 0.514 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 mg, 0.068 mmol), X-phos (57 mg, 0.12 mmol) 및 K_2CO_3 (142 mg, 1.03 mmol)을 실온에서 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 100 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제 생성물을 정제용-TLC (EA:PE = 3:1) 및 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E133 (11 mg, 수율 7.1%, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[3064] LCMS: 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.353 mins. (LCMS 조건 3)

[3065] 키랄 HPLC: t_R =6.08 mins. (조건: 컬럼 ID (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH; 유속: 0.899; Temp.: 40.2). 절

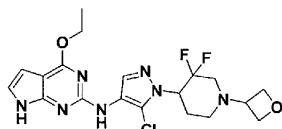
대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3066] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.69-4.59 (m, 4H), 4.57-4.50 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[3067] ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -107.2 (d, J = 241.0 Hz, 1F), -115.8 (d, J = 241.0, 1F).

[3068] 실시예 134

[3069] 거울상이성질체 2: N-(5-클로로-1-(3,3-디플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E134)



[3070]

[3071] 디옥산 (15 ml) 중의 D286 (100 mg, 0.514 mmol) 및 D1 (101 mg, 0.514 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (142 mg, 1.03 mmol)에 이어서 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63 mg, 0.068 mmol) 및 X-phos (57 mg, 0.12 mmol)를 실온에서 N_2 하에서 첨가하였다. 반응을 환류 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 ml)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 미정제물을 정제용-TLC (EA:PE = 3:1) 및 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E134 (10 mg, 수율 7.0%, 99.7% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

[3072] LCMS: 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.353 mins. (LCMS 조건 3)

[3073] 키랄 HPLC: t_R =7.12 mins. (조건: 컬럼 ID (4.6*250 mm, 5 μm); 공용매 MeOH; 유속: 0.899; 온도: 40.2). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

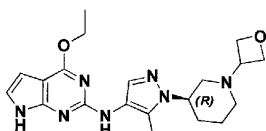
[3074] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름- d): δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 4H), 4.56-4.50 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[3075] ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -107.2 (d, J = 241.0 Hz, 1F), -115.8 (d, J = 241.0, 1F).

[3076] $[\alpha]_D = +42.76^\circ$ (농도=0.29 g/100 ml, CHCl_3 , T: 21.4 $^\circ\text{C}$)

[3077] 실시예 135

[3078] (R)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E135)



[3079]

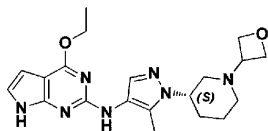
[3080] 1,4-디옥산 (40 ml) 중의 D1 (376 mg, 1.91 mmol), D292 (300 mg, 1.27 mmol), X-phos (121 mg, 0.254 mmol), K_2CO_3 (525 mg, 3.81 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg, 0.127 mmol)의 용액을 밤새 110 $^\circ\text{C}$ 에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E135 (40 mg, 8% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[3081] LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.50 mins. (LCMS 조건 3)

[3082] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4): δ 7.63 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.74 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3083] 실시예 136

[3084] (S)-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E136)



[3085]

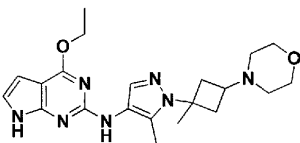
[3086] 1,4-디옥산 (40 ml) 중의 D1 (360 mg, 1.82 mmol), D298 (280 mg, 1.19 mmol), X-phos (140 mg, 0.294 mmol), K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (121 mg, 0.132 mmol)의 용액을 밤새 100°C에서 질소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E136 (67.1 mg, 14% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[3087] LCMS: 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =3.50 mins. (LCMS 조건 3)

[3088] ^1H NMR (300 MHz, 메탄올- d_4): δ 7.63 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.73-4.56 (m, 4H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.77 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3089] 실시예 137

[3090] 4-에톡시-N-(5-메틸-1-(1-메틸-3-모르폴리노시클로부틸)-1H-피라졸-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E137)



[3091]

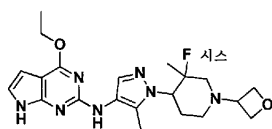
[3092] DCM (15 ml) 중의 D304 (440 mg, 1.285 mmol), DIPEA (0.673 ml, 3.86 mmol)의 용액에 Ms-Cl (0.120 ml, 1.542 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DMF (10 ml) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (887 mg, 6.42 mmol) 및 모르폴린 (2.238 ml, 25.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 하에서 150°C에서 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 MDAP에 의하여 정제하여 표제 화합물 E137 (10 mg, 0.024 mmol, 1.892% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

[3093] LCMS: 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$. t_R =2.060 mins. (LCMS 조건 1)

[3094] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (brs., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.21 (br. s., 1H), 4.44 (d, J =6.6 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 4H), 2.74 (t, J =7.2 Hz, 1H), 2.38-2.48 (m, 4H), 2.27 (br. s., 4H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (t, J =6.4 Hz, 3H).

[3095] 실시예 138

[3096] 거울상이성질체 1: (4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-[1-(3-플루오로-3-메틸-1-옥세탄-3-일)피페리딘-4-일]-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-아민 (E138)



[3097]

[3098]

디옥산 (30 ml) 중의 D313 (230 mg, 0.86 mmol), D1 (254 mg, 1.29 mmol) 및 K_2CO_3 (356 mg, 2.58 mmol)의 용액에 X-phos (82 mg, 0.172 mmol)에 이어서 $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0.086 mmol)를 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 얻고, 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E138 (12.9 mg, 수율 5%, 100% ee)을 백색 고체로서 얻었다.

[3099]

LCMS: 430 $[M+H]^+$. $t_R=3.361$ mins. (LCMS 조건 3)

[3100]

키랄 HPLC: $t_R=5.756$ mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 70/30, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3101]

1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 9.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.68-4.57 (m, 4H), 4.47 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 23.7 Hz, 3H).

[3102]

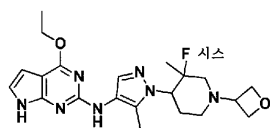
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -142.8.

[3103]

실시예 139

[3104]

거울상이성질체 2: (4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-[1-(3-플루오로-3-메틸-1-옥세탄-3-일-피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-아민 (E139)



[3105]

[3106]

디옥산 (30 ml) 중의 D314 (240 mg, 0.90 mmol), D1 (266 mg, 1.35 mmol) 및 K_2CO_3 (372 mg, 2.7 mmol)의 혼합물에 X-phos (86.0 mg, 0.18 mmol)에 이어서 $Pd_2(dba)_3$ (83 mg, 0.090 mmol)를 N_2 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 얻고, 이를 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1) 및 정제용-HPLC에 의하여 정제하여 표제 화합물 E139 (21.8 mg, 수율 6%, 100% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

[3107]

LCMS: 430 $[M+H]^+$. $t_R=0.892$ mins. (LCMS 조건 3)

[3108]

키랄 HPLC: $t_R=7.305$ mins. (키랄팩 OD-H 5 μm 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 70/30, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T: 30). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3109]

1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 9.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.70-4.51 (m, 4H), 4.47 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 23.1 Hz, 3H).

[3110]

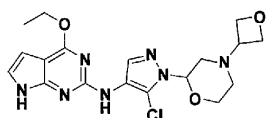
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -142.8 (s, 1F).

[3111]

실시예 140

[3112]

(±)-N-(5-클로로-1-(4-(옥세탄-3-일)모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E140)



[3113]

[3114]

디옥산 (15 ml) 중의 D320 (70 mg, 0.27 mmol)의 용액에 D1 (106 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol), X-phos (26 mg, 0.054 mmol) 및 K_2CO_3 (112 mg, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 100℃에서 교반하였다. 또 다른 D1 (106 mg, 0.54 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 0.027 mmol), X-phos (26 mg, 0.054 mmol) 및 K_2CO_3 (112 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 100℃에서 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 정제용-TLC (PE:EA=1:10)에 이어서 C18 (10-20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여 표제 E140 (18 mg, 수율 16%)을 무색 오일로서 얻었다.

[3115]

LCMS: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.17$ mins. (LCMS 조건 3)

[3116]

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.77 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 5.59 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J=11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J=11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J=11.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[3117]

대안으로, E140은 하기 절차에 의하여 생성될 수 있다:

[3118]

디옥산 (80 ml) 중의 D320 (205 mg, 0.79 mmol)의 용액에 D1 (391 mg, 1.99 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (145 mg, 0.16 mmol), X-phos (150 mg, 0.32 mmol) 및 K_2CO_3 (327 mg, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 100℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 물 (20 ml), EA (20 ml) 중에 용해시킨 후, 분리하였다. 수성층을 EA (20 ml \times 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (20 ml \times 2)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 (25-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 및 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1 내지 1:10)로 정제하여 표제 E140 (149 mg)을 무색 오일로서 얻었다.

[3119]

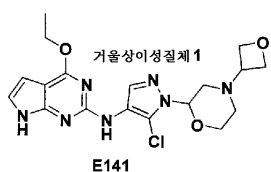
실시예 141 및 142

[3120]

거울상이성질체 1: N-(5-클로로-1-(4-(옥세탄-3-일)모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E141)

[3121]

거울상이성질체 2: N-(5-클로로-1-(4-(옥세탄-3-일)모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E142)



[3122]

[3123]

표제 화합물 E141 (39.8 mg, 수율 19%, $t_R=5.885$ min, 100% ee) 및 E142 (31.5 mg, 수율 15%, $t_R=7.295$ min, 94.1% ee)은 키랄 HPLC (키랄팩 IC 5 μm 4.6 \times 250 mm, 상: MeOH: EtOH = 50:50, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30℃)을 사용하여 E140 (147 mg)의 분리에 의하여 백색 고체로서 얻었다.

[3124]

E141: LCMS: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.729$ mins. (LCMS 조건 3).

[3125]

키랄 HPLC: $t_R=5.89$ mins. (키랄팩 IC 5 μm 4.6 \times 250 mm, 상: MeOH:EtOH = 50:50, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30℃). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3126]

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=3.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J=3.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.59 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, $J=7.2$ Hz,

2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3127] $[\alpha]_D = +59.5^\circ$ (농도=0.447 g/100 ml, CHCl₃, T: 18.5°C).

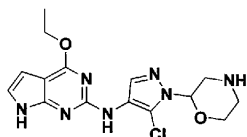
[3128] E142: LCMS: 420 [M+H]⁺. t_R=3.712 mins. (LCMS 조건 3).

[3129] 키랄 HPLC: t_R=7.29 mins. (키랄팩 IC 5 μm 4.6*250 mm, 상: MeOH:EtOH = 50:50, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3130] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 4H), 4.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3131] 실시예 143

[3132] 거울상이성질체 1: N-(5-클로로-1-(모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E143)



[3133]

[3134] 무수 DCM (9 ml) 중의 D365 (90 mg, 0.19 mmol)의 용액에 ZnBr₂ (224 mg, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. 반응을 NaHCO₃ (20 ml, 포화)로 켄칭시켰다. 현탁액을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, DCM (6×15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 C18 (20-30% CH₃CN/H₂O)로 정제하여 표제 화합물 E143 (53 mg, 수율 75%, 92.2% e)을 백색 고체로서 얻었다.

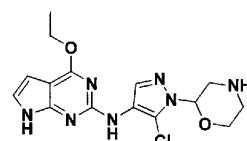
[3135] LCMS: 364 [M+H]⁺. t_R=3.52 mins. (LCMS 조건 3)

[3136] 키랄 HPLC: t_R=6.15 mins. (키랄팩 IC 5 μm 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3137] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (dd, J = 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3138] 실시예 144

[3139] 거울상이성질체 2: N-(5-클로로-1-(모르폴린-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E144)



[3140]

[3141] 무수 DCM (20 ml) 중의 D366 (180 mg, 0.388 mmol)의 용액에 ZnBr₂ (530 mg, 2.356 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 9 시간 동안 교반하였다. 반응을 NaHCO₃ (50 ml, 포화)로 켄칭시키고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM (30 ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무

수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 C18 (20-30% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)로 정제하여 표제 화합물 E144 (105 mg, 수율 74%, 100% ee)를 백색 고체로서 얻었다.

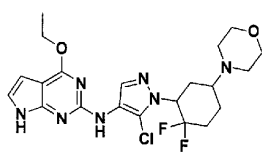
[3142] LCMS: 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=3.52$ mins. (LCMS 조건 3)

[3143] 키랄 HPLC: $t_R=11.59$ mins. (키랄팩 IC 5 μm 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, F: 1.0 ml/min, W: 230 nm, T= 30°C). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3144] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d): δ 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.50 (dd, J= 5.6, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.27 (dd, J= 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 1.46 (t, J= 7.2 Hz, 3H).

[3145] 실시예 145

[3146] (±)-트랜스-N-(5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E145)



[3147]

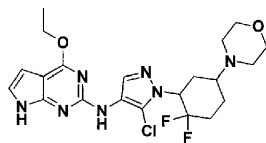
[3148] 이소부탄올 (10 ml) 중의 D329 (130 mg, 0.405 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (280 mg, 2.026 mmol), Pd_2dba_3 (37.1 mg, 0.041 mmol), D1 (96 mg, 0.486 mmol) 및 X-phos (38.6 mg, 0.081 mmol)를 첨가하였다. 반응을 마이크로파 하에서 110°C로 1 시간 동안 조사하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, MDAP에 의하여 정제하여 표제 화합물 E145 (31 mg, 0.052 mmol, 12.84% 수율)를 얻었다.

[3149] LCMS: 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.472$ mins. (LCMS 조건 1)

[3150] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.32, 3.30 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.83, 3.30 Hz, 1H), 4.76-4.96 (m, 1H), 4.44 (q, J=6.85 Hz, 2H), 3.58 (t, J=4.28 Hz, 4H), 2.84 (t, J=11.62 Hz, 1H), 2.52-2.59 (m, 4H), 2.31-2.44 (m, 1H), 1.98-2.24 (m, 3H), 1.89 (d, J=13.45 Hz, 1H), 1.44-1.62 (m, 1H), 1.35 (t, J=6.97 Hz, 3H).

[3151] 실시예 146

[3152] (±)-시스-N-(5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E146)



[3153]

[3154] 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 D331 (160 mg, 0.499 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (345 mg, 2.494 mmol), Pd_2dba_3 (45.7 mg, 0.050 mmol), D1 (99 mg, 0.499 mmol), X-phos (47.6 mg, 0.100 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, MDAP에 의하여 정제하여 표제 화합물 D146 (7 mg, 0.015 mmol, 2.91% 수율)을 얻었다.

[3155] LCMS: 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $t_R=2.731$ mins. (LCMS 조건 1)

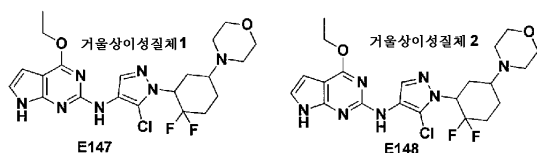
[3156] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.30 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.32, 3.30 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=1.96, 3.42 Hz, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 4.44 (q, J=7.01 Hz, 2H), 3.63 (t, J=4.03 Hz, 4H), 2.66 (br. s., 1H), 2.44 (br. s., 4H), 2.37 (d, J=11.49 Hz, 1H), 1.99-2.30 (m, 4H), 1.60-1.76

(m, 1H), 1.35 (t, J=6.97 Hz, 3H).

[3157] 실시예 147 및 148

[3158] 거울상이성질체 1: 트랜스-N-(5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E147)

[3159] 거울상이성질체 2: 트랜스-N-(5-클로로-1-(2,2-디플루오로-5-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E148)



[3160]

[3161] 표제 화합물 E147 (36 mg, 수율 18%, 100% ee) 및 E148 (33 mg, 수율 17%, 98.7% ee)은 키랄 정제용-HPLC 및 정제용-TLC (CH₂Cl₂:메탄올 = 12:1)를 사용하여 E145 (198 mg, 0.410 mmol)의 분리에 의하여 백색 고체로서 얻었다.

[3162] E147: LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R=3.608 mins. (LCMS 조건 3)

[3163] 키랄 HPLC: t_R=6.636 mins. (키랄 조건: IC 컬럼: 5 μm, 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, 유속: 1 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3164] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.03-1.77 (m, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H);

[3165] ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -102.74, -103.37, -115.36, -115.99.

[3166] E148: LCMS: 482 [M+H]⁺. t_R=4.067 mins. (LCMS 조건 3)

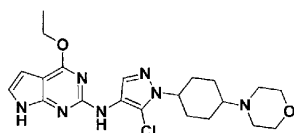
[3167] 키랄 HPLC: t_R=7.961 mins. (키랄 조건: IC 컬럼: 5 μm, 4.6*250 mm, 상: Hex:EtOH = 60:40, 유속: 1 ml/min, 230 nm). 절대 입체화학은 측정하지 않았다.

[3168] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.57-4.51 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 6H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.03-1.74 (m, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

[3169] ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -102.74, -103.37, -115.39, -116.02.

[3170] 실시예 149

[3171] N-(5-클로로-1-(4-모르폴리노시클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-2-아민 (E149)



[3172]

[3173] 1,4-디옥산 (10 ml) 중의 D1 (168 mg, 0.852 mmol), D336 (202.1 mg, 0.710 mmol), X-phos (67.7 mg, 0.142 mmol), K₂CO₃ (490 mg, 3.55 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (65.0 mg, 0.071 mmol)의 용액을 120℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하였다. 그 후, 혼합물을 EA (10 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제물을 실리카

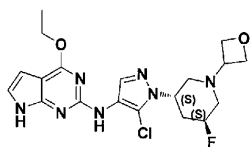
겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM: 0 내지 15%)에 이어서 MDAP (염기)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E149 (8.6 mg, 0.019 mmol, 2.72% 수율)를 얻었다.

[3174] LCMS: 446[M+H]⁺. t_R=2.446 mins. (LCMS 조건 1)

[3175] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.28 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.24 (br. s., 1H), 4.44 (q, J=7.01 Hz, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 4H), 2.41 (br. s., 4H), 1.98-2.21 (m, 5H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 3H).

[3176] 실시예 150

[3177] N-(5-클로로-1-((3S,5S)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E150)



[3178]

[3179] 디옥산 (10 ml) 중의 D349 (60 mg, 0.22 mmol), D1 (51 mg, 0.263 mmol), X-phos (15 mg, 0.033 mmol) 및 K₂CO₃ (181 mg, 1.30 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.022 mmol)를 N₂ 대기 하에서 첨가하였다. 반응을 밤새 115°C에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 35-55%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 D150 (9.5 mg, 11%)을 백색 고체로서 얻었다.

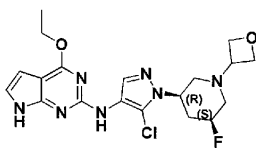
[3180] LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R=4.233 mins. (LCMS 조건 3)

[3181] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.88-4.81 (m, 0.5H), 4.75-4.55 (m, 7.5H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3182] ¹⁹F NMR (386 MHz, CDCl₃): δ -183.4.

[3183] 실시예 151

[3184] N-(5-클로로-1-((3R,5S)-5-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (E151)



[3185]

[3186] 디옥산 (10 ml) 중의 D363 (230 mg, 0.839 mmol), D1 (249 mg, 1.26 mmol), X-phos (120 mg, 0.252 mmol) 및 K₂CO₃ (463 mg, 3.36 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (155 mg, 0.168 mmol)를 질소 하에서 첨가하였다. 반응을 115°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 미정제물을 컬럼 C18 (ACN/H₂O = 35-50%)에 의하여 정제하여 표제 화합물 E151 (94 mg, 26%)을 백색 고체로서 얻었다.

[3187] LCMS: 436 [M+H]⁺. t_R=3.937 mins. (LCMS 조건 3)

[3188] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ 11.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.48-4.40 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.34-2.13 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz,

3H).

[3189] F. 생물학적 데이터

[3190] 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 LRRK2 키나제 억제제이며, LRRK2에 의하여 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물의 생물학적 활성은 조직 및 생체내 모델뿐 아니라, LRRK2 키나제 억제제로서 후보 화합물의 활성을 측정하기 위한 임의의 적절한 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[3191] 6His-Tev-LRRK2 (1326-2527)의 생성

[3192] LRRK2 cDNA 인코딩 잔기 1326-2527은 던디 대학교(Dundee University)로부터 입수하였다 (M. Jaleel et al., 2007, *Biochem J*, 405: 407-417에 기재됨). 상기 유전자 단편을 BamHI 및 NotI 제한 부위를 사용하여 pFB-HTb (인비트로젠(Invitrogen))로 서브클로닝하였다. LRRK2 플라스미드를 인비트로젠에 의하여 기재된 BAC-대-BAC 프로토콜에 따라 바쿨로바이러스 게놈에 재조합시켰다. 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) (Sf9) 곤충 세포로의 트랜스펙션은 P1 및 P2 바쿨로바이러스 스톱을 생성하는 제조업자의 프로토콜에 따라 셀펙틴(Cellfectin) (인비트로젠)을 사용하여 수행하였다.

[3193] Sf9 세포를 진탕 플라스크내에서 27°C, 80 rpm에서 하이클론(HyClone) SFX (써모 사이언티픽(Thermo Scientific)) 성장 배지 중에서 바이오반응기를 집중시키기에 충분한 부피가 될 때까지 성장시켰다. 세포를 20 리터 작업 부피 웨이브(Wave) 바이오반응기 (지이 헬스케어(GE Healthcare)) 내에서 27°C, 50% 용존 산소 및 분당 22회 요동의 진탕 속도, 10° 요동 각도, 200 ml/min 공기에서 약 6x6 세포/ml의 세포 농도로 성장시켰다. 세포를 3의 감염 다중도 (MOI)에서 P2 바쿨로바이러스로 감염시켰다. 배양은 48 시간 발현 단계 동안 지속하였다. 감염된 세포를 성장 배지로부터 2,500 g에서 소발(Sorvall) RC 3C 플러스(Plus) 원심분리기를 사용하여 20 분 동안 원심분리에 의하여 제거하였다. 세포 펠릿을 즉시 냉동시키고, 차후에 정제를 위하여 공급하였다.

[3194] 260 g 펠릿을 27°C의 수조 내에서 800 ml 용해 완충액/완충액 A (50 mM 트리스(Tris)-HCl pH 8.5, 300 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 글리세롤, 1 ml/l 칼바이오펜(calbiochem) 완전 프로테아제 억제제 각테일 및 벤조나제 (50 µl/800 ml))와 함께 해동시킨 후, 100 ml당 20 스트로크를 사용하여 얼음 위에서 다운스 균질화시켰다. 현탁액을 얼음 내에서 패킹하고, 50% 진폭에서 3 분 10 초 온/오프 동안 ¼" 프로브를 사용하여 음파 처리하였다. 그 후, 현탁액을 100,000 g에서 90 분 동안 4°C에서 원심분리하였다.

[3195] 용해물 (700 ml)을 불용성 펠릿으로부터 기울여 따르고, 3 시간 동안 4°C에서 10 ml His 바인드(bind) Ni NTA 수지와 빙글빙글 회전시키며 혼합하여 접촉시켰다. 수지를 3,000 g, 5 분 4°C에서 원심분리에 의하여 회수하고, XK16 컬럼 내에 패킹시켰다. 그 후, 컬럼을 10 컬럼 부피의 완충액 A, 10 컬럼 부피의 완충액 B (완충액 A + 1M NaCl) 및 10 컬럼 부피의 완충액 C (완충액 A + 20 mM 이미다졸)로 세정하였다. 그 후, 컬럼을 15 컬럼 부피의 완충액 D (완충액 A + 300 mM 이미다졸)로 용출시켜 2 ml 분획을 수집하였다. 모든 세정 및 용출은 4 ml/min에서 수행하였다.

[3196] SDS-PAGE에 의하여 관심 단백질을 함유하는 것으로 확인된 분획을 폴딩하고, 완충액 E (50 mM 트리스-HCl pH 8.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1 mM DTT)로 예비평형화시킨 320 ml SEC 슈퍼덱스(Superdex) 200pg 컬럼에 직접 로딩하였다. 컬럼을 로딩하고, 1.2 컬럼 부피의 완충액 E로 2 ml/min에서 용출시켜 2 ml 분획을 수집하였다. SDS-PAGE에 의하여 관심 단백질을 함유하는 것으로 확인된 분획을 활성에 대하여 테스트하였다.

[3197] 비오틴-더 긴 LRRKtide의 생성

[3198] 펩티드 (비오틴-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH)를 0.2 mM 스케일에서 Fmoc 고체상 펩티드 합성을 사용하여 ACT 357 MPS 자동화 펩티드 합성기에서 어셈블리하였다. 생성된 미정제 펩티드를 95:2.5:2.5 혼합의 트리플루오로아세트산:트리이소프로필실란:물을 사용하여 수지로부터 분해시켰다. 미정제 분해된 펩티드를 0.1% 트리플루오로아세트산/0.1% 트리플루오로아세트산 중의 아세토니트릴/물의 5-35% 구배로 용출시키는 역상 HPLC에 의하여 정제하였다.

[3199] LRRK2 억제 질량 분광측정법 검정에 대한 LRRKtide의 생성

[3200] 'LRRKtide' 펩티드 H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH는 하기와 같이 합성하였다. 보호된 펩티드를 고체상 합성기에서 프리로딩된 왕(Wang) 수지를 사용하고, 표준 Fmoc 합성 프로토콜을 사용하여 어셈블리하였다. 미정제 펩티드는 트리플루오로아세트산 (TFA), 트리이소프로필실란 및 물 (95:2.5:2.5)의 혼합물을 사용하여 3 시간 동안 실온에서 수지로부터 분해 후 얻고, 그 후 0.1% TFA-완충된 물/아세토니트릴 구배를 사용한 C18 역상 컬럼을 사용하여 정제하였다. 생성된 분획을 분석하고, 분석 HPLC에 의하여 >95% 순수하며, 정확한 분자량 (mw) (MALDI-TOF 질량

분광측정법에 의한)을 산출하는 분획을 풀링하고, 동결 건조시켰다. 최종 물질을 HPLC 및 MALDI-TOF 질량 분광 측정법에 의하여 분석하였다.

[3201] 제조합 LRRK2 효소 펩티드 기질 TR-FRET 검정

[3202] LRRK2 억제에 대한 검정은 시간 분해-형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET) 검정을 사용하여 펩티드 '더 긴 LRRKtide' (비오틴-RLGRDKYKTLRQIRQGNTKQR-OH)의 인산화의 검출에 기초한다. 이는 항체 표지된 유로퓸 킬레이트 공여체, W-1024 (Eu) 및 스트렙타비딘-슈어라이트(Streptavidin-Surelight) APC 수용체 (APC)를 사용한다. 인접시, 330 nm에서의 Eu의 여기는 665 nm에서의 발광과 함께 APC로의 에너지 전달을 초래한다.

[3203] 검정 프로토콜

[3204] 1. 10 mM 테스트 화합물을 100% DMSO 중에 용해하고, 4 중의 1로 연속 희석하였다. 그 후, 컬럼 6 및 18을 제외한 384 웰 저 부피 흑색 평판에 100 nL를 첨가하였다. 100 nL의 DMSO를 컬럼 6 및 18에 대조 웰로서 첨가하였다. 검정 희석은 166.67 μ M의 테스트 화합물의 상부 최종 검정 농도를 산출하였다.

[3205] 2. 검정 완충액 (50 mM 헤페스(Hepes) (pH 7.2), 10 mM $MgCl_2$, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤, 0.0025% 트리톤 X-100 및 1 mM DTT) 중의 120 nM의 정제된 제조합 6HIS-Tev-LRRK2 (1326-2527)를 함유하는 3 μ l의 '효소 용액'은 컬럼 18을 제외한 모든 웰에 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 첨가하여 60 nM LRRK2 효소의 최종 검정 농도를 산출하였다. 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 3 μ l 검정 완충액만을 컬럼 18에 100% 억제, 효소가 없는 대조군으로서 첨가하였다. 컬럼 6 (효소 + DMSO)은 0% 억제를 산출하였다. 그 후, 테스트 평판을 30 분 동안 실온에서 배양하였다.

[3206] 3. 2 μ M 비오틴-더 긴 LRRKtide 펩티드 기질 및 20 μ M ATP를 함유하는 3 μ l '기질 용액'을 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 평판의 모든 웰에 첨가하여 최종 검정 농도의 1 μ M 비오틴-더 긴 LRRKtide 및 10 μ M ATP를 산출하였다. 그 후, 테스트 평판을 2 시간 동안 실온에서 배양하였다. (배양은 상이한 효소 배치를 사용한 반응의 속도 및 선형성에 의존하여 변동될 수 있다).

[3207] 4. '중지' 검정 완충액 (50 mM 헤페스 (pH 7.2), 60 mM EDTA, 10 mM $MgCl_2$, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤 및 0.0025% 트리톤 X) 중의 200 nM 스트렙타비딘 슈어라이트® APC, 2 nM Eu-W1024 표지된 항-토끼 IgG 항체 및, 포스포-에즈린(Phospho-Ezrin) (Thr567)/라디ixin(Radixin) (Thr564)/모에신(Moesin) (Thr558) 폴리클로날 항체의 1:500 희석을 함유하는 6 μ l의 '검출 용액'을 평판의 모든 웰에 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 첨가하였다. 그 후, 테스트 평판을 추가의 2 시간 동안 실온에서 배양한 후, 적절한 평판 판독기 (여기 330 nm, 발광 620 nm (Eu) 및 665 nm (APC))에서 판독하였다. 액티비티베이스(ActivityBase) 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 데이터를 분석하였다. 시약의 희석 및 농도는 배치 대 배치 기준으로 측정하였다.

[3208] LRRK2 억제 질량 분광측정법 검정

[3209] 류신 풍부 반복 키나제 2 (LRRK2) 억제에 대한 검정은 펩티드 'LRRKtide' (LRRKtide: RLGRDKYKT*LRQIRQ (본 스크린에 사용된 H-RLGRDKYKTLRQIRQ-OH))의 직접 측정에 기초하며, 고 처리량 래피드파이어(RapidFire) 질량 분광 측정법 검정을 사용하여 'LRRKtide'를 인산화시켰다. 억제제는 LRRKtide를 포스포-LRRKtide로의 전환을 감소시키는 화합물로서 정의된다.

[3210] 검정 프로토콜

[3211] 1. 10 mM 테스트 화합물을 100% DMSO 중에 용해하고, 4분의 1로 연속 희석하였다. 그 후, 컬럼 6 및 18을 제외한 384 웰, v 바닥 폴리프로필렌 평판에 100 nL의 희석 시리즈를 첨가하였다. 100 nL의 DMSO를 대조군 웰로서 컬럼 6 및 18에 첨가하였다. 검정 희석은 166.67 μ M의 테스트 화합물의 상부 최종 검정 농도를 산출하였다.

[3212] 2. 검정 완충액 (50 mM Hepes (pH 7.2), 10 mM $MgCl_2$, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤, 0.0025% 트리톤 X-100 및 1 mM DTT) 중의 120 nM의 정제된 제조합 6HIS-Tev-LRRK2 (1326-2527)를 함유하는 5 μ l의 '효소 용액'을 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 컬럼 18을 제외한 모든 웰에 첨가하여 60 nM LRRK2 효소의 최종 검정 농도를 산출하였다. 5 μ l 검정 완충액만을 100% 억제 대조군으로서 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 컬럼 18에 첨가하고, 컬럼 6 (효소 + DMSO)은 0% 억제를 산출하였다. 그 후, 테스트 평판을 30 분 동안 실온에서 배양하였다.

[3213] 3. 50 μ M LRRKtide 펩티드 기질 및 40 μ M ATP를 함유하는 5 μ l '기질 용액'을 멀티드롭 콤비 디스펜서를 사용하여 평판의 모든 웰에 첨가하여 최종 검정 농도의 25 μ M LRRKtide 및 20 μ M ATP를 산출하였다. 그 후, 테스트 평판을 1 시간 동안 실온에서 배양하였다. (배양은 상이한 효소 배치를 사용한 반응의 속도 및 선형성에 의

존하여 변동될 수 있다).

- [3214] 5. 실험실 등급의 물 중의 50 μ l의 1% 포름산을 모든 웰에 첨가하여 반응을 켜치시키고, 평판을 3,000 rpm에서 10 분 동안 원심분리하였다. 그 후, 테스트 평판을 하기 설정을 사용한 AB Sciex API 4000 삼중 사중극자 질량 분광계에 연결된 아질런트 래피드파이 고 처리량 고체상 추출 시스템에서 분석하였다.
- [3215] 시약의 희석 및 농도는 배취별 기준에 따라 결정하였다.
- [3216] 래피드파이 설정:
- [3217] · Sip 높이 = 2 mm, 흡입 = 500 ms, 로드 시간 = 3,000 ms, 용출 시간 = 3,000 ms, 재평형 = 500 ms,
- [3218] · 유속: 펌프 1 = 1.5 ml/min, 펌프 2 1.25 ml/min 펌프 3 = 0.8 ml/min 질량 분광계 설정
- [3219] · LRRKtide 검출 설정: Q1 질량 644.8Da, Q3 질량 638.8, 디클러스터링(declustering) 전위 76 볼트, 충돌 에너지 37 볼트, CXP 34 볼트
- [3220] · 포스포-LRRKtide 검출 설정: Q1 질량 671.4 Da, Q3 질량 638.8, 디클러스터링 전위 76 볼트, 충돌 에너지 37 볼트, CXP 34 볼트.
- [3221] · C4 카트리지를 사용하고, 주행 중인 완충액은 A (수성) 물 중의 0.1% 포름산 B (유기) 0.1% 포름산, 80% 아세트오니트릴, 20% 물
- [3222] 5. 데이터는 액티비티베이스 소프트웨어 (IDBS)를 사용하여 분석하였다. LRRKtide로부터 포스포-LRRKtide로의 전환율은 하기 수학적식을 사용하여 계산하였다.
- [3223] 전환율(%) = (포스포-LRRKtide 생성물 피크 면적/(포스포-LRRKtide 생성물 피크 면적 + LRRKtide 기질 피크 면적))*100
- [3224] 재조합 세포성 LRRK2 알파스크린(AlphaScreen) 검정
- [3225] 세포 중의 LRRK2 키나제 활성에 대한 화합물의 활성을 측정하기 위하여, LRRK2 Ser 935 인산화 (Dzamko et al., 2010, *Biochem. J.* 430: 405-413)의 관찰된 LRRK2 키나제-의존성 조절을 사용하여 재조합 전장 LRRK2 단백질 발현을 과발현시키도록 조작된 인간 신경모세포종 세포주 SH-SY5Y에서 LRRK2 Ser935 인산화의 정량적 384 웰 평판계 면역검정을 개발하였다.
- [3226] 전장 재조합 LRRK2를 발현시키는 BacMam 바이러스는 인비트로겐으로부터 구입하고, 3% 태아 소 혈청이 보충된 Sf-900 III SFM 배지 중에서 MOI 0.3에서 4-5 일 동안 SF-9 세포의 접종에 의하여 증폭시켰다. 그 후, 감염된 세포 배양액을 2,000 g에서 20 분 동안 원심분리하고, 바이러스 성청액 역가를 항-gp64 플라크 검정에 의하여 측정하고, 4°C에서 보관하였다.
- [3227] 친화성-정제된 항-포스포 LRRK2 Ser935 양 폴리클로날 항체 (Dzamko et al., 2010, *Biochem. J.* 430: 405-413)를 표준 방법 (퍼킨엘머(PerkinElmer))에 의하여 비오틴화하였다. 항-LRRK2 토끼 폴리클로날 항체는 노부스 바이올로지칼스(Novus Biologicals)로부터 구입하였다. 알파스크린 단백질 A IgG 키트 (수용체 및 공여체 비드 포함)는 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 구입하였다.
- [3228] SH-SY5Y 세포를 10% 투석된 태아 소 혈청을 갖는 DMEM/F12 배지 내에서 성장시키고, 5 분 동안 37°C에서 0.5% 트립신-EDTA로 처리하여 수집한 후, 1,000 rpm에서 4 분 동안 원심분리하였다. 세포 펠릿을 Opti-MEM 환원 혈청 배지 (인비트로겐) 중에서 200,000 세포/ml에서 재현탁시키고, BacMam LRRK2 바이러스와 함께 MOI=50에서 혼합하였다. 그 후, 50 μ l 세포 용액을 384-웰 평판의 각각의 웰에 분배시키고, 37°C, 5% CO₂에서 24 시간 동안 배양하였다.
- [3229] 테스트 화합물의 연속 희석은 Opti-MEM 환원 혈청 배지 (인비트로겐) 중에서 생성하고, 5.6 μ l 화합물 평판으로부터 세포 검정 평판으로 전달하여 10 μ M의 상부 최종 검정 농도를 달성하였다. DMSO를 대조군으로서 특정 웰에 사용하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 60 분 동안 배양하였다. 그 후, 배지를 제거하고, 20 μ l 세포 용해 완충액 (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))의 첨가 및 4°C에서 20 분 동안 배양에 의하여 세포를 용해시켰다. 그 후, 10 μ l의 항체/수용체 비드 믹스 [알파스크린 검출 완충액 (25 mM 헤페스 (pH 7.4), 0.5% 트리톤(Triton) X-100, 1 mg/ml 덱스트란(Dextran) 500 및 0.1% BSA) 중의 1/1000 비오틴화-pS935 LRRK2 항체, 1/1000 총-LRRK2 항체, 1/100 수용체 비드]를 각각의 웰에 첨가하고, 평판을 2 시간 동안 상온에서 암실 내에서 배양하였다. 그 후, 10 μ l의 공여체 비드 용액 (알파스크린 검출 완충액 중의 1/33.3 공여체

비드)을 각각의 웰에 첨가하였다. 추가로 2 시간 동안 상온에서 암실 내에서 배양한 후, 평판을 인비전 (EnVision)TM 평판 판독기에서 발광 520-620 nm, 여기 680 nm에서 판독하였다. 용량 반응 곡선 데이터는 S자형 용량-반응 모델에 기초하였다.

[3230] 약리학적 데이터

[3231] 실시예 E1-E151의 화합물은 재조합 LRRK2 효소 펩티드 기질 TR-FRET 검정, 재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정 및/또는 LRRK2 억제 질량 분광측정법 검정으로 테스트하였다. E1-E151의 화합물은 하나 이상의 검정에서 LRRK2 키나제 활성을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[3232] 각각의 화합물에 대한 pIC₅₀ 값은 하나 이상의 실험에서 또는 복수의 실험의 평균값으로 보고하였다. 본원에 기재된 데이터는 실험을 실시하는 실험자에 의하여 사용된 특정한 조건 및 절차에 의존하여 타당한 변동을 가질 수 있는 것으로 이해한다.

[3233] 실시예 E1-E151의 화합물은 재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정으로 테스트하고, pIC₅₀ ≥ 5.0을 나타냈다. 실시예 E1, E3, E4, E8-E11, E14-E18, E21, E22, E26-E31, E34-E59, E62-E68, E70, E73-E78, E81-88, E92-111, E113-117, E119-125, E128, E130-E143, E145-E146 및 E148-E151의 화합물은 pIC₅₀ ≥ 7.0을 나타냈다.

[3234] 실시예 E1-E6, E9-E17, E19, E21, E23-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88 및 E90-97의 화합물은 재조합 LRRK2 효소 펩티드 기질 TR-FRET 검정으로 테스트하고, pIC₅₀ ≥ 5.0을 나타냈다. 실시예 E1-E4, E9-E17, E19, E21, E24, E28-E38, E40-E52, E56, E62-E65, E67, E68, E70, E74, E78, E83-E88 및 E90-E97의 화합물은 ≥ 7.0을 나타냈다.

[3235] 실시예 E11, E31, E53, E54, E58-E60, E65, E74, E86, E98, E100, E102-109, E113-121, E123-E124, E127-E128, E131, E134-E137, E139 및 E150의 화합물은 LRRK2 억제 질량 분광측정법 검정으로 테스트하여 pIC₅₀ ≥ 7.0을 나타냈다.

[3236] 예를 들면, 하기 실시예에 대한 재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정 및 재조합 LRRK2 효소 펩티드 기질 TR-FRET 검정의 pIC₅₀ 값은 하기와 같다:

실시예 번호	재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정 (pIC ₅₀)	재조합 LRRK2 효소 펩티드 기질 TR-FRET 검정 (pIC ₅₀)
E3	7.1	7.9
E14	7.2	7.9
E37	7.6	9
E38	7.6	9.1
E40	7.8	8.3
E41	7.8	8
E44	7.2	8.1
E45	7.7	8
E52	7.9	8.1
E56	7.8	8.1

[3237]

[3238] 예를 들면, 하기 실시예에 대한 재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정 및 LRRK2 억제 질량 분광측정법 검정의 pIC₅₀ 값은 하기와 같다:

실시예 번호	재조합 세포성 LRRK2 알파스크린 검정 (pIC50)	LRRK2 억제 질량 분광학 검정 (pIC50)
E86	7.4	8
E100	7.5	8.1
E104	7.5	8.1
E105	7.6	8.1
E113	7.6	8
E117	8.6	7.9
E 121	9.2	8
E123	7	7.9
E124	9.1	8
E 134	8.3	8.1
E141	7.8	8.1
E150	7.5	7.9

[3239]