(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044495
(43) 공개일자 2022년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 401/14* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
*A61K 31/519* (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
*A61K 31/5383* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*C07D 405/14* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
*C07D 473/32* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
*C07D 491/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 401/14* (2013.01)
*A61K 31/506* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7003145
(22) 출원일자(국제) 2020년07월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/100134
(87) 국제공개번호 WO 2021/000935
국제공개일자 2021년01월07일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/094634 2019년07월04일 중국(CN)

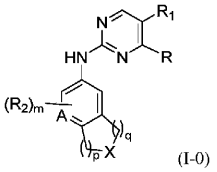
(71) 출원인
**치루 레고르 테라퓨틱스 인코포레이티드**
중국 201210 상하이 장지앙 로드 넘버 1206 빌딩 10
(72) 발명자
**종, 웬지**
미국 91362 캘리포니아주 싸우전드 오크스 베네치아 레인 2921
**주, 샤오티안**
미국 02465 매사추세츠주 뉴턴 템플 스트리트 137
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 이상영**

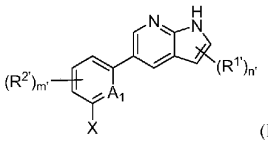
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **HPK1 억제제 및 그의 용도**

## (57) 요 약

HPK1 활성을 억제함으로써 치료가능한 질환 (예컨대, 암)을 치료하는데 유용한 하기 구조 화학식 (I-0) 또는 화학식 (II)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 본원에 제공된다.


(I-0)


(II)

(52) CPC특허분류
*A61K 31/519* (2013.01)
*A61K 31/538* (2013.01)
*A61K 31/5383* (2013.01)
*A61P 35/00* (2018.01)
*C07D 405/14* (2013.01)
*C07D 471/04* (2013.01)
*C07D 473/32* (2013.01)
*C07D 487/04* (2013.01)
*C07D 491/107* (2013.01)

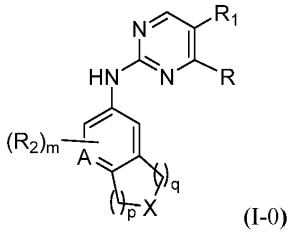
(72) 발명자
**펭, 송**
중국 201204 상하이 푸동 보후아 로드 237 빌딩 47 룸 602
**우, 레이**
중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 지웨이 로드 35 빌딩 22 유닛 602
**후앙, 웨이**
중국 201299 상하이 신덱시 로드 115 75-301
**리우, 하오**
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 사이프러스 밸리 11918
**리우, 룽치앙**
미국 08824 뉴저지주 켄달 파크 셰퍼드 웨이 15
**웬, 케이트 신**
중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 송 타오 로드 200 50-101
**조우, 후아**
중국 200135 상하이 푸동 뉴 에리어 미아오푸 로드 레인 218 넘버5 룸 701

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 구조 화학식 (I-0)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:



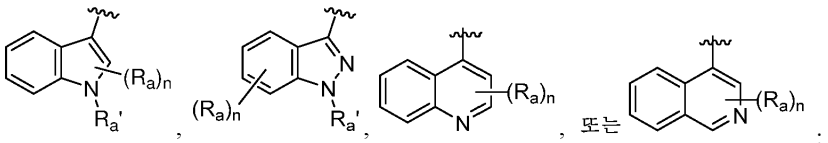
(I-0)

여기서,

X는 $CR_2R_3$ 또는 $NR_3$이고;

A는 $CR_2$ 또는 N이고;

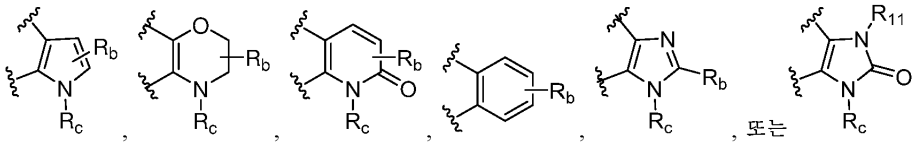
R은 옥소로 임의로 치환된 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로아릴 또는 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로시클릴이고, 여기서 R로 나타내어진 질소 함유 헤테로아릴 또는 질소 함유 헤테로시클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 1 내지 4개의 $R_a$로 임의로 치환되고, 여기서 R은 질소 고리 원자를 통해 피리미딘 고리와 연결되거나 또는 R은 하기 구조에 의해 나타내어지고:



;

$R_1$은 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

R 및 $R_1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:



, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고;

각 경우의 $R_2$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, 또는 $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나

또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11}$ 또는 $R_{12}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

$R_{11}$ 및 $R_{12}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자 또는 인 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

2개의 $R_a$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 $C_{3-6}$시클로알킬 또는 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_b$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_b$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_c$는 독립적으로 페닐, N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로시클릴; N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 $R_c$에 의해 나타내어진 페닐, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 P(O)디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

$R_a$'는 OH, CN, 5-6원 헤테로아릴, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

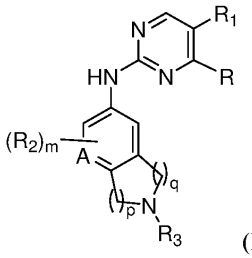
n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

p는 1, 2, 또는 3이고;

q는 1, 2 또는 3이고; p + q ≤4이다.

**청구항 2**

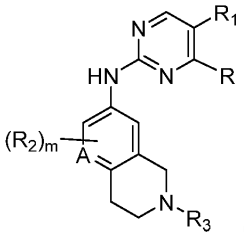
제1항에 있어서, 하기 구조 화학식 (I-1)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



(I-1)

**청구항 3**

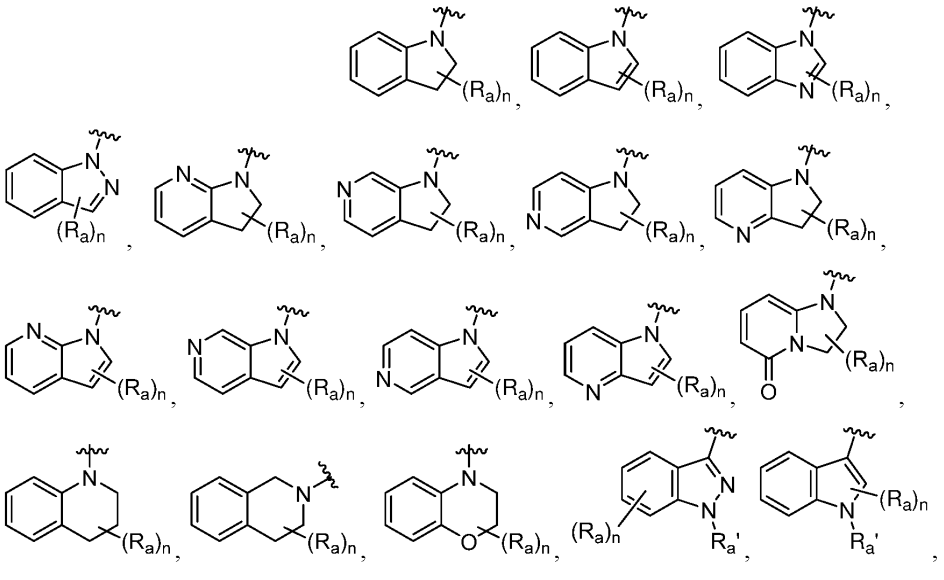
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조 화학식 (I-2)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



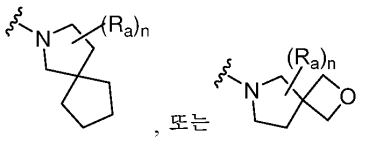
(I-2)

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R은



, 또는



이고, 여기서 ~~ 결합

은 피리미딘 고리와 연결되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$ 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, $R_1$은 H, 할로겐, CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 $R_2$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, 또는 $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬 또는 $C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $N(R_{11})S(=O)_2R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $P(O)R_{11}R_{12}$, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬 또는 시클로알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

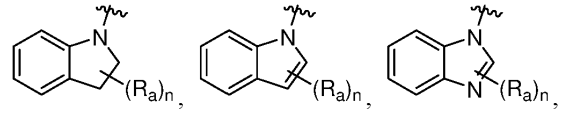
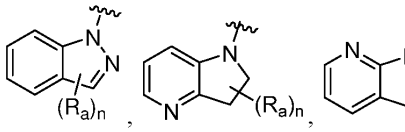
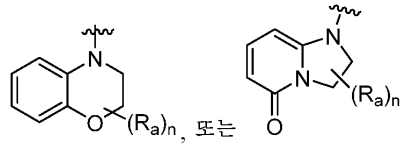
각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

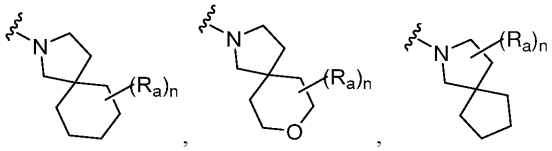
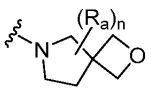
**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, $R_1$은 H, 할로겐, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

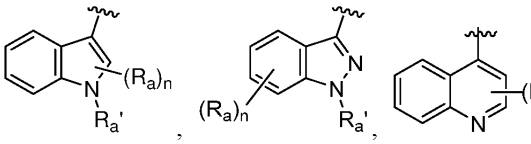
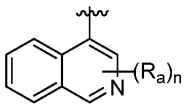
**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R은 , , , 또는 이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 4인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 12**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R은 , 또는 이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R은 , 또는 이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-5-6원 헤테로아릴, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

$R_{aa}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 $C_{1-3}$알킬이고;

$R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

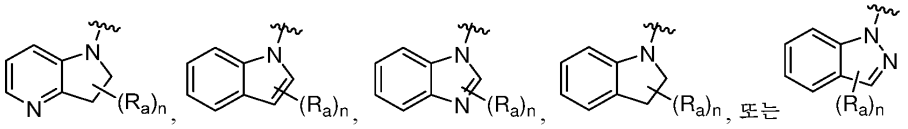
k는 0 또는 1인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 15**

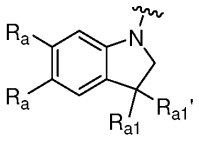
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, $R_1$은 H, F, Cl, CN, 또는 $CF_3$인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R은 , 이고, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 4인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 17**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

R은 이고, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고,

$R_{a1}$은 독립적으로 H, $C_{1-4}$알킬, 또는 $C_{1-4}$히드록시알킬이고;

$R_{a1}'$은 독립적으로 $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-5-6원 헤테로아릴, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

$R_{aa}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 $C_{1-3}$알킬이고;

$R_a$는 독립적으로 H, F, 또는 Cl이고;

$R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

k는 0 또는 1인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

$R_{a1}$은 독립적으로 H, $CH_3$, 또는 $CH_2OH$이고;

$R_{a1}'$은 독립적으로 $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-테트라졸, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

$R_{aa}$는 독립적으로 H, $CH_3$, 또는 $CF_3$이고;

$R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-2}$알킬이고;

k는 0 또는 1인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 19**

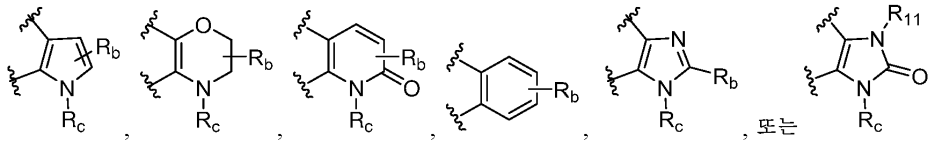
제18항에 있어서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H 또는 F인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, $R_1$은 Cl인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 21**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R 및 $R^1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:



, 또는 , 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 22**

제1항 내지 제3항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

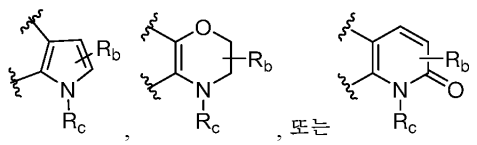
각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, COOH, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$히드록시알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{1-4}$히드록시알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}(S=O)_2R_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, 5-6원 헤테로아릴, 또는 $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬이고;

각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $P(=O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 23**

제1항 내지 제3항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R 및 $R^1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:



, 또는 , 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되는 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 24**

제1항 내지 제3항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, CN, COOH, $C_{1-2}$알킬, 또는 $C_{1-2}$할로알킬이고;

각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $P(=O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고,

각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 25**

제1항 내지 제3항 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, CN, 또는 COOH이고;

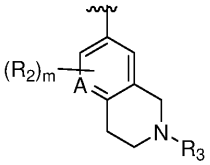
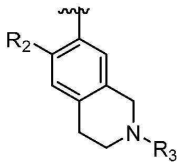
각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 $C_{1-4}$알킬, $C(O)N(CH_3)_2$, 및 $P(=O)(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0 또는 1인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  가  인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 28**

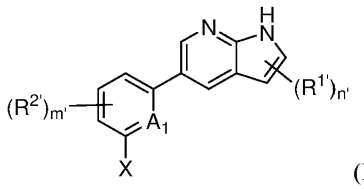
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 $R_2$는 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시이고; $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$히드록시알킬, 또는 $COCH_2NR_{11}R_{12}$인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각 경우의 $R_2$는 H, F, Cl, 또는 $OCH_3$이고; $R_3$은 H 또는 $C_{1-4}$알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 30**

하기 화학식 (II)에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II)

여기서,

$A_1$은 CR' 또는 N이고;

X는 -P(=O)$R_{3'}R_{4'}$이고;

R'은 H, 중수소, 할로겐, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 R'로 나타내어지거나 또는 R'로 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐이고, 여기서 $R_{3'}$ 또는 $R_{4'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11'}$ 또는 $R_{12'}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

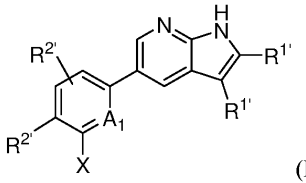
$R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

m'은 0, 1, 또는 2이고;

n'은 0, 1, 또는 2이다.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 하기 구조 화학식 (II-1)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:




(II-1)

여기서, R'은 H, 할로겐, $NR_{11'}R_{12'}$, 또는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다.

**청구항 32**

제30항 또는 제31항에 있어서, $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 33**

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

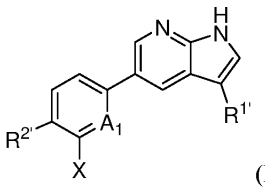
각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로아릴, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알콕시, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

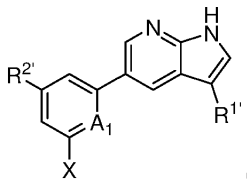
화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 34**

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (II-2) 또는 (II-2')에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:



(II-2), 또는



(II-2')

여기서, R'은 H, 할로겐, 또는 $NH_2$이다.

**청구항 35**

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고;

각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 36**

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 $C_{1-6}$알킬이고;

각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NHC(O)C_{1-6}$알킬, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-온, 옥사졸이고, 여기서 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬인

화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 37**

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, X는 $-P(O)(CH_3)_2$이고, 각 경우의 $R_2$'는 독립적으로 H, F, Cl, OH, $CH_3$, $NH_2$, 또는 $NHCOCH_3$인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

**청구항 38**

치료 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 39**

치료 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 1종 이상의 치료 활성 공동-작용제를 포함하는 조합물.

**청구항 40**

암을 가진 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 암을 가진 대상체를 치료하는 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 암이 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암 및 췌장암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 42**

HPK1 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HPK1 활성을 억제하는 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 대상체가 암을 갖고, 암이 치료되는 것인 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 암이 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암 및 췌장암으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 의약, 예컨대 HPK1 억제제로서 작용하는 의약으로서 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] <관련 출원에 대한 상호 참조>

[0002] 본 출원은 2019년 7월 4일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/CN2019/094634의 우선권의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

### *배 경 기 술*

[0003] 조혈 전구 세포 키나제 1 (HPK1) (미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1 (MAP4K1)로도 공지됨)은, MAP3K (MAP 키나제 키나제 키나제)가 MAP2K (MAP 키나제 키나제)를 활성화시키고, 이는 다시 이중 Thr 및 Tyr MAPK 패밀리 구성원 JNK (c-Jun N-말단 키나제)를 활성화시키는 것을 포함하는 고전적 3-단 MAPK 경로의 상류에서 작용하는 단백질 키나제이다. 조혈 전구 세포에서 원래 클로닝된 HPK1/MAP4K1은 골수, 태아 간,

림프절, 태반, 비장 및 흉선을 비롯한 림프성 기관/조직에서 우세하게 발현된다 (문헌 [Hu et al., Gene & Dev. 10(18): 2251-2264, 1996; Kiefer et al., The EMBO J. 15(24): 7013-7025, 1996]). 세포 수준에서, HPK1은 조혈 전구 세포, T 세포, B 세포, 대식세포, 수지상 세포, 호중구 및 비만 세포를 비롯한 조혈 구획 내의 모든 세포 유형에서 발현된다 (상기 문헌 [Hu]; 상기 문헌 [Kiefer]).

[0004] HPK1/MAP4K1은 HPK1 (MAP4K1), GCK (MAP4K2), GLK (MAP4K3), HGK/NIK (MAP4K4), KHS/GCKR (MAP4K5) 및 MINK (MAP4K6)를 포함하는 6종의 MAP4K 중 하나이다. 종합하면, 이들 MAP4K는 지금까지 확인된 약 26종의 포유동물 Ste20-유사 세린/트레오닌 키나제의 구성원이며, 이는 효모 페로몬 신호전달 경로에서 MAP3K를 활성화시키는 추정 MAP4K인 효모 sterile20 단백질 (Ste20p)의 상동체이다. 이들 포유동물 Ste20-유사 키나제는 도메인 구조에 기초하여 2개의 하위패밀리로 분류된다: p21-활성화 키나제 (PAK) 및 배 중심 키나제 (GCK). GCK 서브패밀리 중에서, 이들 중 몇몇은 MAP3K 키나제 캐스케이드를 활성화시켜 JNK 활성화를 유도할 수 있다.

[0005] MAP4K는 구조적으로 고도로 유사하며, N-말단 키나제 도메인 (KD), 이어서 2-4개의 프롤린-풍부 모티프, 및 C-말단 시트론-상동성 도메인 (CNH)을 갖는다.

[0006] HPK1의 키나제 도메인의 ATP-결합 부위는 Lys-46을 포함한다. 이 잔기의 Met로의 돌연변이 (HPK1-M46)는 HPK1의 촉매적 활성화를 무효화한다 (상기 문헌 [Hu]).

[0007] HPK1의 키나제 도메인 내에 다수의 보존된 Ser/Thr 인산화 부위, 및 그의 처음 2개의 프롤린-풍부 모티프 사이에 보존된 Tyr 인산화 부위가 존재한다. LCK/ZAP70에 의한 Tyr379 (마우스에서, 또는 인간에서는 Tyr381)의 인산화는 HPK1 활성화에 필요한 것으로 보이며, 이는 LCK 또는 ZAP70의 결핍이 항-CD3 자극 시 Jurkat T 세포에서 Tyr-379 인산화 및 HPK1의 키나제 활성을 무효화하기 때문이다 (문헌 [Ling et al., JBC 276(22):18908-18914, 2001; Liou et al., Immunity 12(4):399-408, 2000; Sauer et al., JBC 276(48):45207, 45216, 2001]). 다른 한편으로는, Thr-355 자가인산화는 HPK1의 유비퀴틴화 및 분해를 조절한다. Thr-355는 PP4-표적화된 탈인산화 부위이며; 이러한 탈인산화는 활성화된 HPK1의 CUL7/Fbxw8-매개된 유비퀴틴화 및 프로테아솜 분해를 방지하고 (문헌 [Wang et al., Cancer Res. 69(3):1063-1070, 2009]), 따라서 HPK1은 또한 단백질 포스파타제 4 (PP4)에 의해 안정화 및 활성화된다 (문헌 [Zhou et al., JBC 279(47):49551-49561, 2004]).

[0008] Tyr 인산화 부위는 또한 카스파제 절단 부위 (DDVD)에 인접한다. 전장 HPK1은 아폽토시스 세포 내 이 부위에서 카스파제-3에 의해 절단되어, N-말단 HPK1 단편의 촉매 활성을 증진시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Chen et al., Oncogene 18:7370-7377, 1999]).

[0009] HPK1의 4개의 Pro-풍부 모티프는 많은 SH3 도메인-함유 단백질과 HPK1의 상호작용을 매개한다 (문헌 [Boomer & Tan, JCB 95(1): 34-44, 2005]).

[0010] HPK1의 CNH 도메인이 HPK1-매개 림프구 부착에 수반될 수 있는데, 이는 또 다른 Ste20-유사 키나제 TNIK에서의 시트론 상동성 도메인이 Rap2에 결합하고 액틴 세포골격을 조절하기 때문이다 (문헌 [Taira et al., JBC 279(47):49488-49496, 2004]).

[0011] MAP4K는 세포 신호전달, 면역 세포 활성화, 세포 형질전환 및 세포 이동을 조절하는 것을 통해 면역계에서, 특히 림프구에서 중요한 역할을 한다. HPK1 녹-아웃 (KO) 마우스는 KLH 면역화 후에 증진된 T-세포 활성화, 증가된 시토카인 생산, 및 증가된 항체 생산을 나타낸다. HPK1 KO 마우스는 또한 EAE 유도에 보다 감수성이다. HPK1 KO T 세포 및 B 세포는 증진된 세포 활성화 및 항원 수용체 신호전달을 나타낸다. HPK1 KO 수지상 세포는 보다 높은 수준의 공동-자극 분자 및 염증유발 시토카인을 나타낸다 (문헌 [Alzabin et al., J. Immunol. 182(10):6187-6194, 2009; Shui et al., Nat. Immunol. 8(1):84-91, 2007]).

[0012] 세포주 (예를 들어, HEK293 및 COS-1 세포, 및 조혈 Jurkat T 세포 및 백혈병 HL-60 세포)에서의 과다발현은 HPK1이 다중 MAP3K (TAK1, MEKK1 및 MLK3 포함)를 통해 MAPK JNK (p38 또는 ERK MAP 키나제는 아님)를 활성화시킬 수 있고, 이들 모두는 MAP2K MKK4 및 MKK7을 활성화시키고, 차례로 JNK를 활성화시킨다는 것을 입증하였다.

[0013] 흥미롭게도, 면역 세포에서의 MAP4K의 조절 기능은 JNK-비의존성 메카니즘에 의해 주로 매개되는 것으로 보인다. HPK1 키나제 활성화가 IKK-NF-κB 활성화에 요구된다는 것이 입증되었고, HPK1은 CARMA1을 조절하는 것을 통해 그렇게 하는 것으로 여겨진다. CARMA1은 항-CD3 자극시 Jurkat T 세포에서의 IKKβ 활성화를 용이하게 하는 소위 CBM (CARMA1/BCL10/MALT1) 복합체에서의 어댑터 단백질이다. 활성화된 IKK는 IκB를 절단하고, 연관된 NF-κB 핵 전사 인자를 방출한다. 특히, HPK1은 CARMA1과 유도적으로 회합되고, NF-κB 활성화에 요구되는 Ser-551에서 CARMA1을 직접 인산화시킨다 (문헌 [Brenner et al., PNAS USA, 196(34):14508-14513,

2009]).

[0014] T 세포에서 TCR 자극시 림프구 단백질 티로신 키나제 (Lck)는 TCR/CD3 복합체의 시토졸 측 상의 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)를 인산화시킨다. 이어서, Zap-70이 TCR/CD3 복합체로 동원되고, 여기서 인산화되고 활성화된다. 활성화된 ZAP-70은 SLP-76으로 불리는 어댑터 단백질을 인산화시키고, 이는 형질막으로 전위되고, HPK1을 비롯한 다수의 단백질에 결합함으로써 다중-단백질 시그날로솜 복합체의 형성을 촉진한다. 이들 단백질은 집합적으로 TCR 신호전달을 상이한 이펙터 분자로 전달하여, T-림프구의 활성화, 생존 및 증식으로 이어진다.

[0015] 이 과정 동안, HPK1은 SLP-76의 SH2 도메인에 직접 결합하고, 주로 TCR 신호전달의 음성 조절제로서 작용한다. 예를 들어, TCR 신호전달은 시험관내 TCR 라이게이션시 과다증식 및 IL-2 생산을 나타낸다는 점에서 HPK1 KO 1차 T 세포에서 증진된다 (상기 문헌 [Shui]). HPK1은 Ser-376에서 SLP-76 어댑터 단백질을 인산화함으로써 음성 피드백 메카니즘을 통해 TCR 신호전달을 하향조절할 수 있는 것으로 여겨진다. HPK1에 의한 Ser-376 인산화시, SLP-76은 인산화 Ser-376 잔기를 통해 14-3-3에 결합하여, SLP-76의 Lys-30 (K30) 잔기에서의 유비퀴틴화를 유도하고, 이는 후속적으로 프로테아솜 분해에 대해 표적화된다. HPK1은 또한 GADS를 포함한 다른 어댑터 단백질에서의 유사한 메카니즘에 의해 (예를 들어, GADS의 Thr-254를 인산화시키고 14-3-3 상호작용을 촉진함으로써) TCR 신호전달을 하향-조절한다.

[0016] 따라서, HPK1은 JNK 활성화 및 TCR 신호전달에서 이중적인 반대의 역할을 하는 것으로 보인다. HPK1이 MAP3K-MAP2K-MAPK 경로를 통해 상이한 과다발현 시스템에서 JNK 경로를 직접적으로 활성화시키는 것으로 입증된 반면, SLP-76 활성화의 HPK1-매개 억제는 또한 TCR 신호전달에서 JNK 활성의 억제로 이어질 것이다. 이는 HPK1 녹아웃 1차 T 세포가 영향받지 않는 JNK 활성을 나타낸다는 관찰과 일치한다 (상기 문헌 [Shui]). 유사하게, HPK1은 2가지 상이한 대조적 메카니즘으로 IKK 활성화를 조절하는 것으로 보인다 - 한편으로는, HPK1은 CARMA1을 직접 인산화시킴으로써 IKK를 활성화시키고; 다른 한편으로는, HPK1은 또한 SLP-76 활성화를 억제함으로써 IKK 활성화를 음성 조절한다. HPK1에 의해 수행되는 이러한 외견상 대조적인 이중 역할은 HPK1이 TCR 신호전달의 초기 단계에서 JNK 및 IKK 활성화를 용이하게 하지만, 후기 단계에서 TCR 신호전달을 약화시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 가장 잘 이해된다.

[0017] HPK1은 또한 B 세포에서 BCR-유도된 세포 활성화 및 증식에서 유사한 음성 조절 역할을 한다. B 세포는 BLNK로 불리는 SLP-76-유사 어댑터 단백질을 사용하여 JNK 및 IKK 활성화를 비롯한 BCR 신호전달을 변환한다. B 세포에서, Tyr 키나제 Syk 및 Lyn은 Tyr 인산화 및 HPK1의 활성화를 촉진하고, 생성된 HPK1의 pY379는 HPK1-BLNK 결합을 매개한다. BLNK의 HPK1에 의한 음성 피드백은 BLNK의 Thr-152를 통한 것이다. 14-3-3에 의한 pT152 결합은 다중 Lys 잔기에서의 BLNK 유비퀴틴화, 및 후속적인 BLNK의 프로테아솜 분해 (따라서 BCR 신호전달을 약화시킴)로 이어진다.

[0018] 흥미롭게도, HPK1은 조절 T 세포 ($T_{reg}$)의 억제 기능의 양성 조절인자인 것으로 보인다 (문헌 [Sawasdikosol et al., J Immunol. 188(supp. 1):163, 2012]). HPK1 결핍 마우스 $Foxp3^+$ Treg는 TCR-유도된 이펙터 T 세포 증식을 억제하는데 결함이 있었고, 역설적으로 TCR 결속 후에 IL-2를 생산하는 능력을 획득하였다 (상기 문헌 [Sawasdikosol]). 따라서, HPK1은 Treg 기능 및 말초 자기-관용의 중요한 조절인자이다.

[0019] HPK1은 또한 $CD4^+$ T 세포 활성화의 PGE2-매개 억제에 관여한다 (문헌 [Ikegami et al., J Immunol. 166(7):4689-4696, 2001]). US2007/0087988은 HPK1 키나제 활성이 PGE2-유도된 PKA 활성화를 통해 $CD4^+$ T 세포에서 PGE2의 생리학적 농도에 대한 노출에 의해 증가되었음을 나타낸다. HPK1 결핍 T 세포의 증식은 PGE2의 억제 효과에 저항성이었다 (US 2007/0087988). 따라서, HPK1의 PGE2-매개 활성화는 면역 반응을 조정하는 신규 조절 경로를 나타낼 수 있다.

[0020] TCR 및 BCR 이외에, HPK1은 또한 TGF-R (형질전환 성장 인자 수용체) (문헌 [Wang et al., JBC 272(36):22771-22775, 1997]) 또는 Gs-커플링된 PGE2 수용체 (EP2 및 EP4) (문헌 [Ikegami et al., J Immunol. 166(7):4689-4696, 2001])의 하류 신호를 변환한다.

[0021] HPK1은 면역 세포 부착을 음성 조절한다. T 세포에서 TCR 활성화는 또한 인테그린 활성화를 유도하여, T-세포 부착 및 면역학적 시냅스 형성을 일으킨다. 이는 TCR-유도된 인테그린 활성화에 요구되는 탈과립화-촉진 어댑터 단백질 (ADAP)의 SLP-76 결합에 의해 달성되지만 (문헌 [Wang et al., J. Exp. Med. 200(8):1063-1074, 2004]) 그의 구성적으로 회합된 SKAP55 단백질은 활성화된 소형 GTPase Rap1을 형질막으로 표적화하여 인테그린

활성화를 유도한다 (문헌 [Kliche et al., MCB 26(19):7130-7144, 2006]). 다시 말해서, SLP-76/ADAP/SKAP55 3원 복합체는 TCR 신호전달을 인테그린 패밀리의 부착 분자에 전달함으로써, T-세포 부착을 촉진한다. HPK1은 SLP-76 (상기 참조)을 하향-조절하는 것을 통해서 뿐만 아니라 SLP-76 상의 동일한 SH2 결합 부위에 대해 ADAP와 경쟁하는 것을 통해서 이 경로를 음성 조절하며, 이는 다시 ADAP 하류 이펙터 Rap1의 활성을 약화시킨다 (문헌 [Patzak et al., Eur. J. Immunol. 40(11):3220-3225, 2010]).

[0022] HPK1은 유사하게 B 세포에서 인테그린 활성화 및 세포 부착을 음성 조절한다. 여기서, HPK1은 SKAP-HOM으로 불리는 SKAP55 상동체와 회합되며 (문헌 [Konigsberger et al., PloS One 5(9). pii: e12468, 2010), 이는 B-세포 부착에 요구된다 (문헌 [Togni et al., MCB 25(18):8052-8063, 2005]). HPK1은 SKAP-HOM 상의 음성 인산화 부위를 유도하고, 이는 다시 Rap1 활성화를 억제하는 것으로 여겨진다.

[0023] 그러나, 호중구에서, HPK1은 그의 부착을 양성 조절한다. 느린 롤링, 단단한 결합, 세포 확산 및 붕괴를 비롯한 호중구 트래픽킹은 액틴과 HIP-55 (55 kDa의 HPK1-상호작용 단백질) 사이의 상호작용을 유도하는 β2-인테그린 활성화의 외부-내-신호전달에 의해 제어된다. 이는 β2-인테그린의 고친화도 입체형태를 강화하여, 호중구 부착에 기여한다 (문헌 [Hepper et al., J. Immunol. 188(9):4590-4601, 2012; Schymeinsky et al., Blood 114(19):4209-4220, 2009]). HPK1은 β2-인테그린-매개 부착시 호중구의 라멜리포듐에서 HIP-55 및 액틴과 공동-국재화된다 (문헌 [Jakob et al., Blood 121(20):4184-4194, 2013]). CXCL1-매개 호중구 부착은 시험관내 및 생체내에서 HPK1 결핍 또는 HIP-55 결핍에 의해 무효화된다 (상기 문헌 [Jakob]; 상기 문헌 [Schymeinsky]).

[0024] TCR 및 BCR 기능을 하향-조절하는데 있어서의 그의 역할과 일치하게, HPK1은 적응 면역 반응을 음성 조절하고, T-세포 활성화 및 면역 반응의 HPK1-매개 조절의 상실은 자가면역 발병기전에 대한 결정적인 메카니즘일 수 있다. HPK1 KO 마우스에서, T 및 B 세포의 발생은 영향을 받지 않은 것으로 보였지만 (상기 문헌 [Shui]), 이들 동물로부터의 T 세포는 TCR 근위 신호전달 및 하류 ERK의 극적으로 증가된 활성화를 나타내어, 항-CD3 자극시 시험관내에서 이들 세포의 과다증식을 유발하였다 (상기 문헌 [Shui]). 면역화된 HPK1-결핍 마우스로부터의 T 세포는 항원 특이적 자극시 과반응성이고, 유의하게 더 높은 수준의 염증성 시토카인, 예컨대 IL-2, IFN-γ 및 IL-4를 생산한다. 이러한 마우스는 또한 훨씬 더 높은 수준의 IgM 및 IgG 이소형을 생산하며, 이는 HPK1 녹아웃 B 세포의 증진된 기능을 시사한다 (상기 문헌 [Shui]).

[0025] HPK1 KO 마우스는 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE)의 유도에 보다 민감하기 때문에, HPK1은 또한 마우스에서 자가면역을 음성 제어한다 (상기 문헌 [Shui]). HPK1 약화는 또한 인간 환자에서 비정상적 T- 및 B-세포 활성화 및 자가면역에 기여한다. HPK1은 건선성 관절염 환자의 말초 혈액 단핵 세포 또는 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 환자의 T 세포에서 하향-조절된다.

[0026] HPK1의 생리학적 기능은 림프구로 제한되지 않으며, HPK1은 또한 미지의 메카니즘을 통해 수지상 세포 (DC) 성숙 및 활성화를 음성 조절한다 (상기 문헌 [Alzabin]). HPK1 KO 마우스에서, 골수-유래 수지상 세포 (BMDC)는 증진된 수준의 공동-자극 분자 CD80/CD86, 및 염증유발 시토카인의 증가된 생산을 나타낸다 (상기 문헌 [Alzabin]). 결과적으로, 수지상 세포의 항원 제시 활성은 HPK1 KO 마우스에서 보다 효율적이다 (상기 문헌 [Alzabin]). 보다 중요하게는, HPK1 KO BMDC-매개 CTL 반응에 의한 종양 근절은 야생형 BMDC에 의한 것보다 효과적이다 (상기 문헌 [Alzabin]). 추가로, HPK1은 또한 T- 및 B-림프구-의존성 메카니즘을 통해 항종양 면역을 제어할 수 있다. HPK1 결핍 T 세포의 입양 전달은 야생형 T 세포보다 종양 성장 및 전이를 제어하는데 보다 효과적인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Alzabin et al., Cancer Immunol Immunother 59(3):419-429, 2010]). 유사하게, HPK1 녹아웃 마우스로부터의 BMDC는 야생형 BMDC에 비해 루이스 폐 암종을 근절하기 위해 T 세포 반응을 개시하는데 보다 효율적이었다 (문헌 [Alzabin et al., J Immunol. 182(10):6187-6194, 2009]).

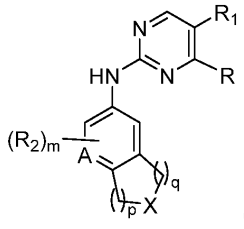
[0027] 따라서, HPK1 활성을 조정하는 것을 통해 질환 또는 장애를 치료하기 위한 HPK1 억제 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

## *발명의 내용*

[0028] HPK1의 활성을 억제하는 화학식 (I-0), (I-1), (I-2), (I), (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물, 및 실시예의 화합물 (본원에서 집합적으로 "본 발명의 화합물"로 지칭됨), 및 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 기재된다.

[0029] 한 측면에서, 본 발명은 하기 구조 화학식 (I-0)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또

는 입체이성질체를 제공한다.

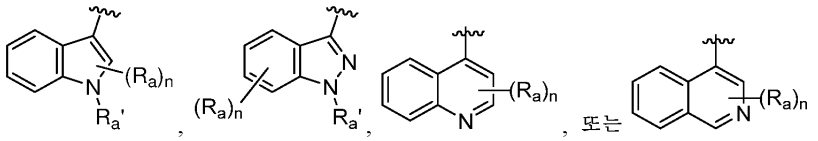
[0030]  (I-0)

[0031] 여기서,

[0032] X는 $CR_2R_3$ 또는 $NR_3$이고;

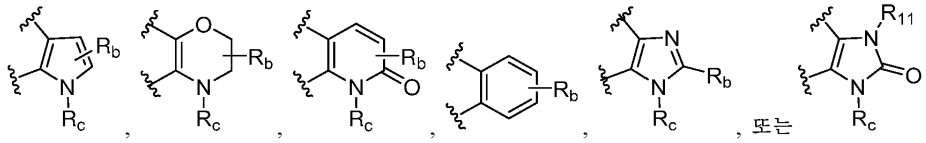
[0033] A는 $CR_2$ 또는 N이고;

[0034] R은 옥소로 임의로 치환된 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로아릴 또는 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로시클릴이고, 여기서 R에 의해 나타내어진 질소 함유 헤테로아릴 또는 질소 함유 헤테로시클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 1 내지 4개의 $R_a$로 임의로 치환되고, 여기서 R은 질소 고리 원자를 통해 피리미딘 고리와 연결되거나 또는 R은 하기 구조에 의해 나타내어지고:

[0035] , , , 또는 ;

[0036] $R_1$은 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0037] R 및 $R_1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0038] , 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고;

[0039] 각 경우의 $R_2$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, 또는 $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0040] $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0041] 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11}$ 또는 $R_{12}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐,

OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0042] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자 또는 인 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0043] 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0044] 2개의 $R_a$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 $C_{3-6}$시클로알킬 또는 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0045] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_b$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_b$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0046] 각 경우의 $R_c$는 독립적으로 페닐, N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로시클릴; N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 $R_c$에 의해 나타내어진 페닐, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 P(O)디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0047] $R_a'$는 OH, CN, 5-6원 헤테로아릴, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고;

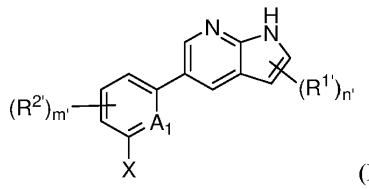
[0048] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0049] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0050] p는 1, 2, 또는 3이고;

[0051] q는 1, 2 또는 3이고; $p + q \leq 4$이다.

[0052] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 구조 화학식 (II)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 제공한다.

[0053] 

(II)

[0054] 여기서,

[0055] $A_1$은 CR' 또는 N이고;

[0056] X는 $-P(=O)R_{3'}R_{4'}$이고;

[0057] R'은 H, 중수소, 할로겐, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 R'에 의해 나타내어지거나 또는 R'에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0058] 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0059] 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0060] 각각의 $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐이고, 여기서 $R_{3'}$ 또는 $R_{4'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0061] 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11'}$ 또는 $R_{12'}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0062] $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0063] m'은 0, 1, 또는 2이고;

[0064] n'은 0, 1, 또는 2이다.

[0065] 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0066] 또한, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 치료 활성 공동-작용제를 포함하는 조합물이 제공된다.

[0067] 본 발명은 HPK1 활성의 억제를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 HPK1 활성을 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

[0068] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 예컨대 암 (예컨대, 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암 및 췌장암)을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0069] 특정 실시양태는 의약, 예컨대 HPK1 억제제로서 작용하는 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 개시한다.

[0070] 본 개시내용은 또한 상기 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것에서의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 기재된 본 발명의 방법 중 임의의 것을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그를 포함하는 제약 조성물의 용도가 제공된다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0071] 1. 개요

[0072] 본원에 기재된 본 발명은 HPK1/MAP4K1 억제제, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물, 및 그를 사용하여 HPK1/MAP4K1 활성을 조정 (예를 들어, 억제)하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 그를 필요로 하는 환자/대상체에게 본 발명의 HPK1/MAP4K1 억제제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암 치료에서 면역을 증진, 자극 및/또는 증가시키기 위한 치료적 투여에 유용하다.

[0073] 예를 들어, HPK1 상호작용의 억제와 연관된 질환 또는 장애의 치료 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 단독으로, 다른 작용제 또는 요법과 조합하여, 또는 암을 포함한 질환 또는 장애의 치료를 위한 아주반트 또는 네오아주반트로서 사용될 수 있다.

[0074] 2. 정의

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히 청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 ("a", "an", "the") 및 유사 용어는 본원에 달리 나타내지 않거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0076] 본원에 사용된 "할로"는 할로겐을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0077] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티, 예컨대 "알콕시" 또는 "할로알킬" 등의 일부로서 사용된 용어 "알킬"은 포화 지방족 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬 기는 전형적으로 1-4 또는 1-6개의 탄소 원자를 가지며, 즉 ($C_1$-$C_4$)알킬 또는 ($C_1$-$C_6$)알킬이다. 여기서, "($C_1$-$C_4$)알킬" 기는 선형 또는 분지형 배열로 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 등을 포함한다.

[0078] 용어 "$C_{1-6}$알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 2가 완전 포화 분지형 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 유사하게, 용어 "$C_{1-4}$알킬렌", "$C_{1-3}$알킬렌" 및 "$C_{1-2}$알킬렌"은 이에 따라 해석되어야 한다. $C_{1-6}$알킬렌의 대표적인 예는 메틸렌, 에틸렌, n-프로필렌, 이소프로필렌, n-부틸렌, sec-부틸렌, 이소-부틸렌, tert-부틸렌, n-펜틸렌, 이소펜틸렌, 네오펜틸렌 및 n-헥실렌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0079] 용어 "히드록실에 의해 임의로 치환된 $C_1$-$C_6$알킬"은 1개 이상의 히드록시에 의해 치환될 수 있는 상기 정의된 바와 같은 $C_1$-$C_6$알킬을 지칭한다. 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 1,2-디히드록시에틸, 2,3-디히드록시-프로필 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "디 $C_{1-6}$알킬아미노"는 화학식 $-N(R_a)-R_a$의 모이어티를 지칭하며, 여기서 각각의 $R_a$는 상기 정의된 바와 같이 동일하거나 상이할 수 있는 $C_{1-6}$알킬이고, 이와 유사하게 용어 "모노 $C_{1-6}$알킬아미노"는 화학식

-N(H)-$R_a$의 모이어티를 지칭하고, 여기서 $R_a$는 상기 정의된 바와 같은 $C_{1-6}$알킬이다.

[0081] 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알케닐은 단일 또는 다중불포화일 수 있고, E 또는 Z 배위로 존재할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 알케닐 기는 전형적으로 2-6개의 탄소 원자를 가지며, 즉 ($C_2$-$C_6$)알케닐이다. 예를 들어, "($C_2$-$C_6$)알케닐"은 선형 또는 분지형 배열로 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.

[0082] 용어 "알키닐"은 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알키닐 기는 전형적으로 2-6개의 탄소 원자를 가지며, 즉 ($C_2$-$C_6$)알키닐이다. 예를 들어, "($C_2$-$C_6$)알키닐"은 선형 또는 분지형 배열로 2-6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.

[0083] 용어 "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미하고, -O-알킬에 의해 나타내어진다. 예를 들어, "$C_1$-$C_6$알콕시"는 -O-$C_1$-$C_6$알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있고, "($C_1$-$C_4$)알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시 등을 포함한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시-등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 알콕시 기는 약 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다.

[0084] 용어 "할로알킬" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 1개 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시를 의미한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0085] 따라서, 용어 "할로겐에 의해 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬"은 1개 이상의 할로겐에 의해 치환될 수 있는 상기 정의된 바와 같은 $C_1$-$C_6$알킬을 지칭한다. 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필 및 1-브로모메틸-2-브로모에틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 나타낸 개수의 고리 및 탄소 원자를 함유하는 3 내지 14개의 탄소를 갖는 포화 시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 기를 포함한다 (예를 들어, $C_3$-$C_{14}$모노시클릭, $C_4$-$C_{14}$비시클릭, $C_5$-$C_{14}$트리시클릭, 또는 $C_6$-$C_{14}$폴리시클릭 시클로알킬). 일부 실시양태에서, "시클로알킬"은 모노시클릭 시클로알킬이다. 모노시클릭 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 ($C_5$), 시클로헥실 ($C_6$), 시클로프로필 ($C_3$), 시클로부틸 ($C_4$), 시클로헵틸 ($C_7$) 및 시클로옥틸 ($C_8$)을 포함한다. 일부 실시양태에서, "시클로알킬"은 비시클릭 시클로알킬이다. 비시클릭 시클로알킬의 예는 비시클로[1.1.0]부탄 ($C_4$), 비시클로[1.1.1]펜탄 ($C_5$), 스피로[2.2]펜탄 ($C_5$), 비시클로[2.1.0]펜탄 ($C_5$), 비시클로[2.1.1]헥산 ($C_6$), 비시클로[3.3.3]운데칸 ($C_{11}$), 데카히드로나프탈렌 ($C_{10}$), 비시클로[4.3.2]운데칸 ($C_{11}$), 스피로[5.5]운데칸 ($C_{11}$) 및 비시클로[4.3.3]도데칸 ($C_{12}$)을 포함한다. 일부 실시양태에서, "시클로알킬"은 트리시클릭 시클로알킬이다. 트리시클릭 시클로알킬의 예는 아다만틴 ($C_{12}$)을 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, "시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖고, 모노시클릭이다.

[0087] 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "아릴 기"는 카르보시클릭 방향족 고리를 의미한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리", "카르보시클릭 방향족 고리", "아릴 기" 및 "카르보시클릭 방향족 기"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 전형적으로, 아릴은 6-20개의 탄소 원자, 전형적으로 6-14개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 아릴이다. 또한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리, 또는 함께 융합된 다중 방향족 고리일 수 있는 방향족 치환기를 지칭한다. 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 등을 포함한다.

[0088] "치환된 아릴 기"는 수소에 결합된 고리 탄소 원자인 임의의 1개 이상의 치환가능한 고리 원자에서 치환된다. 치환된 아릴은 전형적으로 히드록실, 티올, 시아노, 니트로, $C_1$-$C_4$알킬, $C_1$-$C_4$알케닐, $C_1$-$C_4$알키닐, $C_1$-$C_4$알콕시, $C_1$-$C_4$티오알킬, $C_1$-$C_4$알케닐옥시, $C_1$-$C_4$알키닐옥시, 할로겐, $C_1$-$C_4$알킬카르보닐, 카르복시, $C_1$-$C_4$알콕시카르보닐,

아미노, $C_1$-$C_4$알킬아미노, 디-$C_1$-$C_4$알킬아미노, $C_1$-$C_4$알킬아미노카르보닐, 디-$C_1$-$C_4$알킬아미노카르보닐, $C_1$-$C_4$알킬카르보닐아미노, $C_1$-$C_4$알킬카르보닐, $C_1$-$C_4$알킬 아미노, 술포닐, 술파모일, 알킬술파모일, 및 $C_1$-$C_4$알킬아미노술포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-5개 (예컨대, 1, 또는 2, 또는 3개)의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 각각의 상기 언급된 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 잔기)는 각 경우에 할로겐, 히드록실 또는 $C_1$-$C_4$알콕시 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 잔기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0089] 용어 "헤테로시클릴 기" 또는 "헤테로시클릭 기"는 바람직하게는 1-4개의 고리 헤테로원자를 함유하는 바람직하게는 3 내지 10원 모노시클릭, 비-방향족 (부분 포화 포함) 고리, 또는 바람직하게는 7 내지 20개의 구성원 및 바람직하게는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 고리를 갖는 폴리시클릭 고리를 의미하며, 여기서 폴리시클릭 고리는 1개 이상의 방향족 또는 헤테로방향족 고리와 융합된 1개 이상의 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 갖는다. 헤테로시클릴 기는 전형적으로 3 내지 7개, 3 내지 24개, 4 내지 16개, 5 내지 10개, 또는 5 또는 6개의 고리 원자를 가지며; 여기서 임의로 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 고리 원자는 헤테로원자이다 (따라서 나머지 고리 원자는 탄소임). 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 4급 질소, 산화된 질소 (예를 들어, NO); 산소; 및 술폭시드 및 술폰을 포함한 황으로부터 선택된다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로사이클의 예는 테트라히드로푸란 (THF), 디히드로푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다조이시딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등을 포함한다.

[0090] 헤테로시클릴 기는 융합된 또는 가교된 고리 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 페닐 기와 융합된 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 고리를 갖는 비시클릭 고리이다. 예시적인 폴리시클릭 헤테로시클릭 기는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (예컨대, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일 및 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일), 이소인돌리닐 (예컨대, 2-에틸이소인돌린-5-일, 2-메틸이소인돌린-5-일), 인돌리닐, 테트라히드로벤조[f]옥사제피닐 (예를 들어, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)을 포함한다.

[0091] 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 포화이든 또는 부분 불포화이든, 또한 임의로 치환된 고리를 지칭한다. 치환된 헤테로시클릴은 1-4개, 예컨대 1, 또는 2, 또는 3, 또는 4개의 치환기에 의해 독립적으로 치환된 헤테로시클릴 기일 수 있다.

[0092] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 것인 3-14원 비-방향족 고리계이다 ("3-14원 헤테로시클릴").

[0093] 단독으로 또는 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기", "헤테로방향족 고리" 및 "헤테로방향족 기"는 탄소 및 적어도 1개 (전형적으로 1 내지 4개, 보다 전형적으로 1 또는 2개)의 헤테로원자 (예를 들어, 산소, 질소 또는 황)로부터 선택되는 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 방향족 고리 기를 지칭한다. "헤테로아릴"은 모노시클릭 고리, 및 모노시클릭 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 다른 카르보시클릭 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 폴리시클릭 (예를 들어, 비- 또는 트리-시클릭) 고리를 포함한다. 따라서, "5-14원 헤테로아릴"은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 포함한다.

[0094] 모노시클릭 5-6원 헤테로아릴 기의 예는 푸라닐 (예를 들어, 2-푸라닐, 3-푸라닐), 이미다졸릴 (예를 들어, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 이속사졸릴 (예를 들어, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 옥사디아졸릴 (예를 들어, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴), 옥사졸릴 (예를 들어, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 피라졸릴 (예를 들어, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 피롤릴 (예를 들어, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 피리딜 (예를 들어, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐 (예를 들어, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피리다지닐 (예를 들어, 3-피리다지닐), 티아졸릴 (예를 들어, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 트리아졸릴 (예를 들어, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴), 테트라졸릴 (예를 들어, 테트라졸릴), 티에닐 (예를 들어, 2-티에닐, 3-티에닐), 피리미디닐, 피리디닐 및 피리다지닐을 포함한다.

[0095] 전형적으로, 헤테로아릴은 5-10원 고리계 (예를 들어, 5-6원 모노사이클 또는 8-10원 비사이클) 또는 5-6원 고리계이다. 전형적인 헤테로아릴 기는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이

미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐 및 2-, 4- 또는 5-피리미디닐을 포함한다.

[0096] 폴리시클릭 방향족 헤테로아릴 기의 예는 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐 또는 벤즈이속사졸릴을 포함한다.

[0097] 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 지칭하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퓨리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-이소퀴놀릴, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-프탈라지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6-, 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 또는 10-페난트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3-, 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4-, 또는 5-4H-이미다조[4,5-d]-티아졸릴, 3-, 5-, 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5-, 또는 6-이미다조[2,1-b]-티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 8- 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-벤족사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-벤족사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐을 포함한다.

[0098] 전형적인 융합된 헤테로아릴 기는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴 및 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 본원에 사용된 용어 히드록시에 의해 임의로 치환된 피리딘 또는 피리딜, 예를 들어 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜은 각각의 히드록시-피리딘 또는 히드록시-피리딜을 지칭하고, 그의 호변이성질체 형태, 예컨대 각각의 피리돈 또는 피리도닐을 포함할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 용어 옥소에 의해 임의로 치환된 피리딘 또는 피리딜, 예를 들어 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜은 각각의 피리돈 또는 피리도닐을 지칭하고, 그의 호변이성질체 형태, 예컨대 각각의 히드록시-피리딘 또는 히드록시-피리딜을, 단 상기 호변이성질체 형태를 수득할 수 있는 경우에 포함할 수 있다. 옥소에 의해 임의로 치환된 피리딘 또는 피리딜은 추가로 각각의 피리딘-N-옥시드 또는 피리딜-N-옥시드를 지칭할 수 있다.

[0101] "치환된 헤테로아릴 기"는 임의의 1개 이상의 치환가능한 고리 원자에서 치환되고, 이는 수소에 결합된 고리 탄소 또는 고리 질소 원자이다.

[0102] 용어 "가교된 비시클릭 기"는 적어도 3개의 인접한 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함하는 고리계를 지칭한다.

[0103] 본원에 사용된 많은 모이어티 (예를 들어, 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴)는 "치환된" 또는 "임의로 치환된" 것으로 지칭된다. 달리 나타내지 않는 한, 모이어티가 이들 용어 중 하나에 의해 변형되는 경우, 이는 치환에 이용가능한 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 모이어티의 임의의 부분이 치환될 수 있으며, 이는 1개 이상의 치환기를 포함함을 나타낸다. 1개 초과의 치환기가 존재하는 경

우, 각각의 치환기는 독립적으로 선택될 수 있다. 이러한 치환 수단은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고/거나 본 발명에 의해 교시된다. 임의적인 치환기는 모이어티에 부착하기에 적합한 임의의 치환기일 수 있다.

[0104] 적합한 치환기가 구체적으로 열거되지 않은 경우, 예시적인 치환기는 ($C_1$-$C_5$)알킬, ($C_1$-$C_5$)히드록시알킬, ($C_1$-$C_5$)할로알킬, ($C_1$-$C_5$)알콕시, ($C_1$-$C_5$) 할로알콕시, 할로겐, 히드록실, 시아노, 아미노, -CN, $-NO_2$, $-OR^{c1}$, $-NR^{a1}R^{b1}$, $-S(O)_iR^{a1}$, $-NR^{a1}S(O)_iR^{b1}$, $-S(O)_iNR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-OC(=O)OR^{a1}$, $-C(=S)OR^{a1}$, $-O(C=S)R^{a1}$, $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}C(=O)R^{b1}$, $-C(=S)NR^{a1}R^{b1}$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=S)R^{a1}$, $NR^{a1}C(=S)R^{b1}$, $-O(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=S)OR^{b1}$, $-O(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-NR^{a1}(C=S)NR^{a1}R^{b1}$, 페닐, 또는 5-6원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 각각의 $R^{a1}$ 및 각각의 $R^{b1}$은 독립적으로 -H, 및 히드록실 또는 ($C_1$-$C_3$)알콕시로 임의로 치환된 ($C_1$-$C_5$)알킬로부터 선택되고; $R^{c1}$은 -H, ($C_1$-$C_5$)할로알킬 또는 ($C_1$-$C_5$)알킬이고, 여기서 ($C_1$-$C_5$)알킬은 히드록실 또는 ($C_1$-$C_3$)알콕시로 임의로 치환된다.

[0105] 본원에 기재된 화합물은 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체성"은 수소 원자의 적어도 1개의 형식적 이동 및 원자가에서의 적어도 1의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환가능한 화합물/치환기를 지칭한다. 예시적인 호변이성질체화는 케토에서 엔올로, 아미드에서 이미드로, 락탐에서 락팀으로, 엔아민에서 이민으로, 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다. 본 발명의 교시는 구조적으로 도시되지 않은 형태를 포함하는 호변이성질체 형태의 화합물을 포괄한다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태가 명시적으로 포함된다. 화합물의 호변이성질체가 방향족인 경우, 이 화합물은 방향족이다.

[0106] 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 1종 이상의 이성질현상 (예를 들어, 광학, 기하 또는 호변이성질체 이성질현상)을 나타낼 수 있다. 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 또한 동위원소 표지될 수 있다. 이러한 변형은 그의 구조적 특징을 참조하여 정의된 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물에 내포되어 있고, 따라서 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0107] 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 2종 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유하는 경우, 기하 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 구조 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 경우, 호변이성질체 이성질현상 ("호변이성질현상")이 발생할 수 있다. 이는, 예를 들어 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유하는 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물에서 양성자 호변이성질현상의 형태, 또는 방향족 모이어티를 함유하는 화합물에서 소위 원자가 호변이성질현상의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 단일 화합물은 1종 초과의 유형의 이성질현상을 나타낼 수 있게 된다.

[0108] 1개 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 단지 그의 공간 배열만이 상이한 화합물이다. 입체이성질체는 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 라세미체 및 그의 혼합물을 포함한다. 용어 "기하 이성질체"는 적어도 1개의 이중 결합을 가지며, 여기서 이중 결합(들)은 시스 (또한 신 또는 엔트게겐 (E)으로 지칭됨) 또는 트랜스 (또한 안티 또는 주잠멘 (Z)으로 지칭됨) 형태 뿐만 아니라 그의 혼합물로 존재할 수 있는 것인 화합물을 지칭한다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 또는 구조에 의해 도시된 경우, 명칭 또는 구조가 1종 이상의 가능한 입체이성질체, 또는 기하 이성질체를 포괄하거나, 또는 포괄된 입체이성질체 또는 기하 이성질체의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해된다.

[0109] 기하 이성질체가 명칭 또는 구조에 의해 도시된 경우, 명명되거나 도시된 이성질체가 또 다른 이성질체보다 더 큰 정도로 존재하며, 즉 명명되거나 도시된 기하 이성질체의 기하 이성질체 순도가 중량 기준으로 50% 초과, 예컨대 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수한 것으로 이해되어야 한다. 기하 이성질체 순도는 혼합물 중 명명되거나 도시된 기하 이성질체의 중량을 혼합물 중 모든 기하 이상질체의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0110] 라세미 혼합물은 50%는 1종의 거울상이성질체이고 50%는 상응하는 거울상이성질체인 것을 의미한다. 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물이 키랄 중심의 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 도시된 경우, 명칭 또는 구조

는 화합물의 가능한 거울상이성질체 형태 둘 다 (예를 들어, 거울상이성질체적으로-순수한, 거울상이성질체적으로-풍부한 또는 라세미 둘 다)를 포괄하는 것으로 이해된다. 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물이 키랄 중심의 입체화학을 나타내지 않으면서 명명되거나 도시된 경우, 명칭 또는 구조는 화합물의 모든 가능한 부분입체이성질체 형태 (예를 들어, 부분입체이성질체적으로 순수한, 부분입체이성질체적으로 풍부한 및 1종 이상의 부분입체이성질체의 등몰 혼합물 (예를 들어, 라세미 혼합물))를 포괄하는 것으로 이해된다.

[0111] 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 복합체로서의 결정화, 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 부분입체이성질체적으로- 또는 거울상이성질체적으로-순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0112] 화합물이 단일 거울상이성질체를 나타내는 명칭 또는 구조에 의해 지정된 경우, 달리 나타내지 않는 한, 화합물은 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 광학적으로 순수하다 (또한 "거울상이성질체적으로 순수하다"로 지칭됨). 광학 순도는 혼합물 중 명명되거나 도시된 거울상이성질체의 중량을 혼합물 중 두 거울상이성질체의 총 중량으로 나눈 것이다.

[0113] 개시된 화합물의 입체화학이 명명되거나 구조에 의해 도시되고, 명명되거나 도시된 구조가 1종 초과의 입체이성질체를 포괄하는 경우 (예를 들어, 부분입체이성질체 쌍에서와 같음), 포괄된 입체이성질체 중 1종 또는 포괄된 입체이성질체의 임의의 혼합물이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 명명되거나 도시된 입체이성질체의 입체이성질체 순도가 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량%라는 것이 추가로 이해되어야 한다. 이 경우에 입체이성질체 순도는 혼합물 중 명칭 또는 구조에 의해 포괄된 입체이성질체의 총 중량을 혼합물 중 모든 입체이성질체의 총 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0114] 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 제약상 허용되는 염은 또한 광학 활성인 반대이온 (예를 들어, d-락테이트 또는 l-리신) 또는 라세미인 반대이온 (예를 들어, dl-타르트레이트 또는 dl-아르기닌)을 함유할 수 있다.

[0115] 시스/트랜스 이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0116] 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 기술은 광학적으로 순수한 적합한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 대안적으로, 라세미체 (또는 라세미 전구체)는 적합한 광학 활성 화합물, 예를 들어 알콜, 또는 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물이 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 경우, 염기 또는 산, 예컨대 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체들 중 하나 또는 둘 다는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체(들)로 전환될 수 있다. 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 키랄 화합물 (및 그의 키랄 전구체)은 0 내지 50 부피%, 전형적으로 2 내지 20 부피%의 이소프로판올, 및 0 내지 5 부피%의 알킬아민, 전형적으로 0.1 부피%의 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 사용하여 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용리액을 농축시켜 풍부화된 혼합물을 수득한다. 미임계 및 초임계 유체를 사용하는 키랄 크로마토그래피가 사용될 수 있다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서 유용한 키랄 크로마토그래피 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249] 및 그에 인용된 참고문헌 참조). 칼럼은 다이셀® 케미칼 인더스트리즈, 리미티드(Daicel® Chemical Industries, Ltd.) (일본 도쿄)의 자회사인 키랄 테크놀로지스, 인크(Chiral Technologies, Inc) (미국 펜실베니아주 웨스트 체스터)로부터 입수할 수 있다.

[0117] 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 단일 호변이성질체 형태로 본원에 도시되었으며, 모든 가능한 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주 내에 포함된다는 것이 강조되어야 한다.

[0118] 본 개시내용은 또한 1개 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된, 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 모든 제약상 허

용되는 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0119] 본 개시내용의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 $^{2}H$ 및 $^{3}H$, 탄소의 동위원소, 예컨대 $^{11}C$, $^{13}C$ 및 $^{14}C$, 염소의 동위원소, 예컨대 $^{36}Cl$, 플루오린의 동위원소, 예컨대 $^{18}F$, 아이오딘의 동위원소, 예컨대 $^{123}I$ 및 $^{125}I$, 질소의 동위원소, 예컨대 $^{13}N$ 및 $^{15}N$, 산소의 동위원소, 예컨대 $^{15}O$, $^{17}O$ 및 $^{18}O$, 인의 동위원소, 예컨대 $^{32}P$, 및 황의 동위원소, 예컨대 $^{35}S$를 포함한다.

[0120] 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 $^{3}H$, 및 탄소-14, 즉 $^{14}C$는 혼입의 용이성 및 용이한 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0121] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 $^{2}H$로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 생성된 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다.

[0122] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 $^{11}C$, $^{18}F$, $^{15}O$ 및 $^{13}N$으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다.

[0123] 상기 기재된 화학식 중 어느 하나의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0124] 본 개시내용에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 $D_2O$, $d_6$-아세톤, $d_6$-DMSO인 것을 포함한다.

[0125] 본원의 화합물이 구조 화학식에 의해 나타내어지거나 또는 본원의 화학 명칭에 의해 지정되는 경우, 화합물에 대해 존재할 수 있는 모든 다른 호변이성질체 형태가 구조 화학식에 의해 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.

[0126] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태, 예컨대 2H를 나타내는 것으로 의도된다. 추가로, 중수소 (즉, 2H 또는 D)로의 치환은, 이러한 맥락에서 중수소가 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해되는 경우, 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로부터 생성된 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 명시된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물에서 치환기가 표시된 중수소인 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0127] 본 발명의 화합물은 치료를 위한 유리 형태로, 또는 적절한 경우에 제약상 허용되는 염 형태로 존재할 수 있다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 많은 경우에 본 발명의 화합물이 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있는 염을 지칭한다.

[0129] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산을 사용하여 형성될 수 있으며, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필리오네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스파페/디히드로겐 포스페이트, 폴리

갈락투로나페, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 서브살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

[0130] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0131] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기를 이용하여 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염 및 주기율표의 칼럼 I 내지 XII로부터의 금속을 포함하고, 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도된다. 특정 실시양태에서, 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0132] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0133] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985)]; 및 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0134] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0135] "대상체"는 포유동물, 바람직하게는 인간이지만, 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이 등), 가축 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)일 수도 있다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 이익을 얻을 경우, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

[0137] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 도입하는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 관절내 (관절에서), 정맥내, 근육내, 종양내, 피내, 복강내, 피하, 경구, 국소, 척수강내, 흡입, 경피, 직장으로 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 작용제 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술은 예를 들어 문헌 [Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania]에서 발견된다.

[0138] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의한 감소를 지칭한다.

[0139] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환의 진행을 역전, 완화 또는 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하였거나 또는 관찰된 후에 투여될 수 있다 (즉, 치유적 치료). 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 병원체에 대한 노출에 비추어) 증상의 발병 이전에 감수성 대상체에게 투여될 수 있다 (즉, 예방적 치료). 또한, 예를 들어 증상이 해결된 후에 치료를 지속하여 재발을 지연 또는 예방할 수도 있다.

[0140] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0141] 일반적으로, 본원에 교시된 화합물의 유효량은 다양한 인자, 예컨대 주어진 약물 또는 화합물, 제약 제제, 투여 경로, 질환 또는 장애의 유형, 치료될 대상체 또는 숙주의 정체성 등에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 결정될 수 있다. 본 발명의 교시의 화합물의 유효량은 관련

기술분야의 통상의 기술자에 의해 관련 기술분야에 공지된 상용 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0142] 용어 "유효량"은 대상체에게 투여될 때 임상 결과를 포함하여 유익한 또는 목적하는 결과를 발생시키는, 예를 들어 대조군과 비교하여 대상체에서 치료할 상태의 증상을 억제하거나, 저해하거나 또는 감소시키는 양을 의미한다. 예를 들어, 유효량은 단위 투여 형태 (예를 들어, 1일에 1 mg 내지 약 50 g, 예를 들어 1일에 1 mg 내지 약 5 그램)로 제공될 수 있다.

[0143] 본 발명의 화합물의 용어 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우, (1) (i) HPK1에 의해 매개되거나, 또는 (ii) HPK1 활성과 연관되거나, 또는 (iii) HPK1의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선시키는데 효과적이거나; 또는 (2) HPK1의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) HPK1의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (4) HPK1의 단백질 수준을 조절하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우, HPK1의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 HPK1의 발현을 부분적으로 또는 완전히 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0144] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 또 다른 예, 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제기하는 것은 아니다.

[0145] 상기 화학식에서 사용된 일반적인 화학 용어는 그의 일반적인 의미를 갖는다.

[0146] 본원에 사용된 "h" 또는 "hr"은 시간을 지칭하고, "min"은 분을 지칭하고, "MCL"은 외투 세포 림프종을 지칭하고, "AML"은 급성 골수성 백혈병을 지칭하고, "CML"은 만성 골수성 백혈병을 지칭하고, "Boc"는 N-tert-부톡시카르보닐을 지칭하고, "EA"는 에틸 아세테이트를 지칭하고, "DCM"은 디클로로메탄을 지칭하고, "DMSO"는 디메틸 술폭시드를 지칭하고, "DMA"는 디메틸아세트아미드를 지칭하고, "THF"는 테트라히드로푸란을 지칭하고, "MtBE"는 메틸 tert-부틸 에테르를 지칭하고, "TEA"는 트리에틸아민을 지칭하고, "FBS"는 태아 소 혈청을 지칭하고, "PBS"는 포스페이트 완충 염수를 지칭하고, "BSA"는 소 혈청 알부민을 지칭하고, "RT"는 실온을 지칭하고, "mpk"는 킬로그램당 밀리그램을 의미하고, "po"는 경구로 (경구)를 지칭하고, "qd"는 1일 1회 투여를 의미하고, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피를 의미하고, "q2d"는 2일마다 단일 용량을 의미하고, "q2dx10"은 2일마다 10회의 단일 용량을 의미하고, "VSMC"는 혈관 평활근 세포를 지칭하고, "XRD"는 X선 회절을 지칭한다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조. 통상적인 어떠한 담체도 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

[0148] 또한, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하도록 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 1종 이상의 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지된, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0149] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (예컨대, 비제한적으로 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제) 또는 액체 형태 (예컨대, 비제한적으로 용액, 현탁액 또는 에멀젼)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통

상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상의 불활성 희석제, 윤활제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0150] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한 c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에 d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다. 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 또한 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0151] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키고, 이로써 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0152] 특정의 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 유리하게는 지방 에멀젼 또는 현탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료상 가치있는 물질을 또한 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되고, 약 0.1-75%, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다. 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 보조하기 위해 흡수 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 붕대 형태이다.

[0153] 예를 들어 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 겔, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선 크림, 로션, 스프레이 등에서의 예방적 사용에 적절할 것이다. 따라서, 이들은 관련 기술분야에 널리 공지된 국소 (화장품 포함) 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이는 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0154] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들은 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제의 사용 하에 또는 사용 없이 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물의 형태로 간편하게 전달될 수 있다.

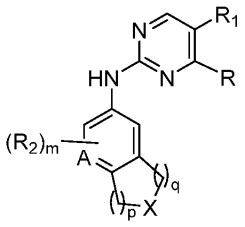
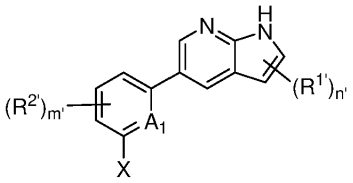
[0155] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하며, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0156] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0157] 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0158] 3. 화합물

[0159] 하기 화학식 (I-0) 또는 (II)의 일반 구조를 갖는 화합물의 실시양태가 본원에 개시된다.

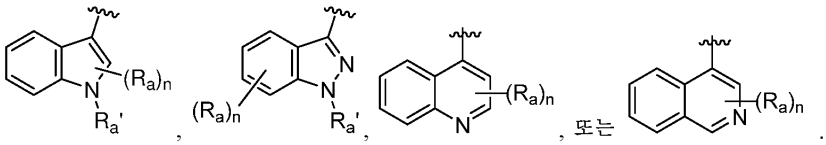
[0160] 
(I-0), 또는

(II)

[0161] 본 발명의 제1 실시양태에서,

[0162] X는 $CR_2R_3$ 또는 $NR_3$이고;

[0163] A는 $CR_2$ 또는 N이고;

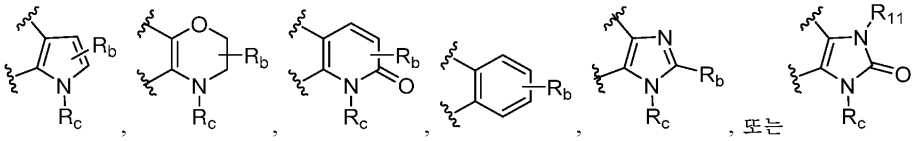
[0164] R은 옥소로 임의로 치환된 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로아릴 또는 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로시클릴이고, 여기서 R에 의해 나타내어진 질소 함유 헤테로아릴 또는 질소 함유 헤테로시클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 1 내지 4개의 $R_a$로 임의로 치환되고, 여기서 R은 질소 고리 원자를 통해 피리미딘 고리와 연결되거나 또는 R은 하기 구조에 의해 나타내어지고:

[0165] 
, 또는

;

[0166] $R_1$은 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0167] R 및 $R_1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0168] 
, 또는

, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고;

[0169] 각 경우의 $R_2$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, 또는 $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0170] $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나

또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0171] 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11}$ 또는 $R_{12}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0172] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자 또는 인 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0173] 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0174] 2개의 $R_a$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자(들)와 함께 $C_{3-6}$시클로알킬 또는 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0175] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_b$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_b$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0176] 각 경우의 $R_c$는 독립적으로 페닐, N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로시클릴; N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 $R_c$에 의해 나타내어진 페닐, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 P(O)디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0177] $R_a$'는 OH, CN, 5-6원 헤테로아릴, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고;

[0178] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

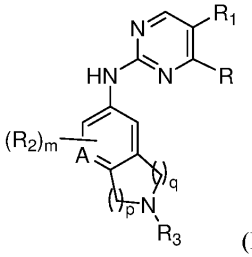
[0179] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0180] p는 1, 2, 또는 3이고;

[0181] q는 1, 2 또는 3이고; p + q ≤4인

[0182] 화학식 (I-0)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

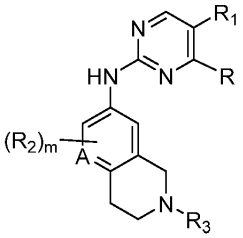
[0183] 본 발명의 제2 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 화학식 (I-1)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이고, 나머지 가변기는 제1 실시양태에 정의된 바와 같다.



(I-1)

[0184]

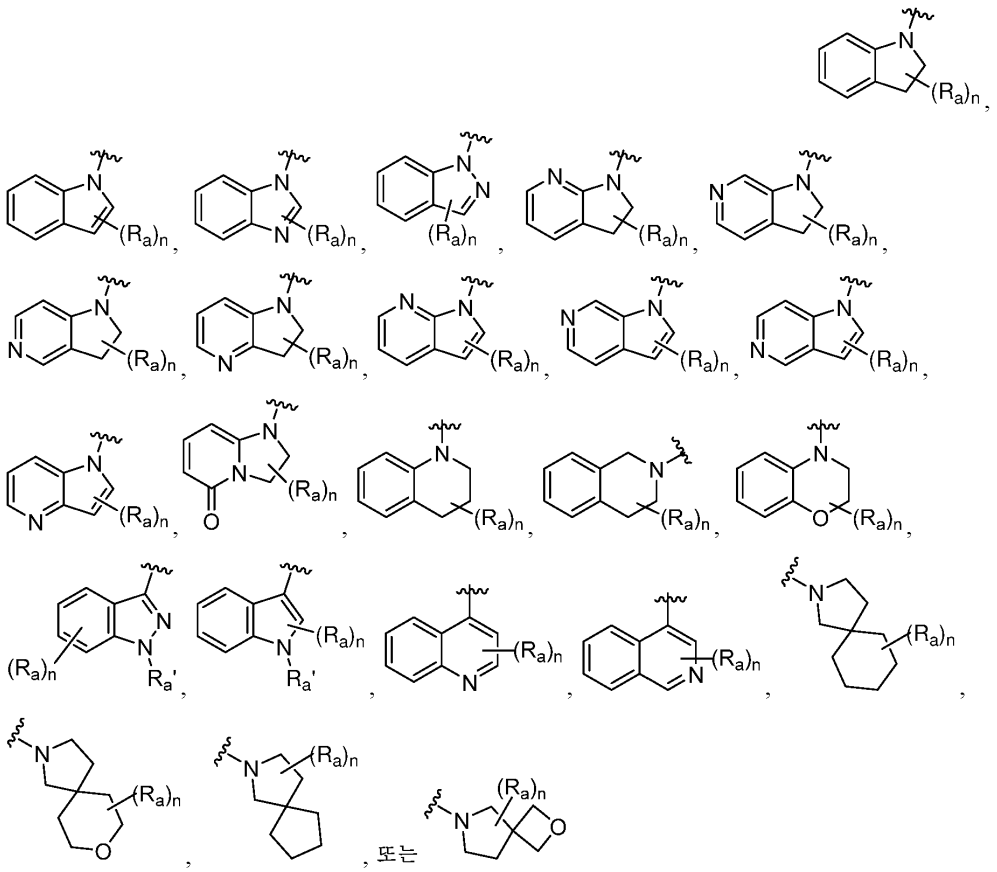
[0185] 본 발명의 제3 실시양태에서, 화합물은 하기 구조 화학식 (I-2)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이고, 나머지 가변기는 제1 및/또는 제2 실시양태에 정의된 바와 같다.



(I-2)

[0186]

[0187] 본 발명의 제4 실시양태에서,



[0188] R은 , , 또는 이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, 나머지 가변기는 제1, 제2 및/또는 제3 실시양태에 정의된 바와 같은

것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0189] 제5 실시양태에서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

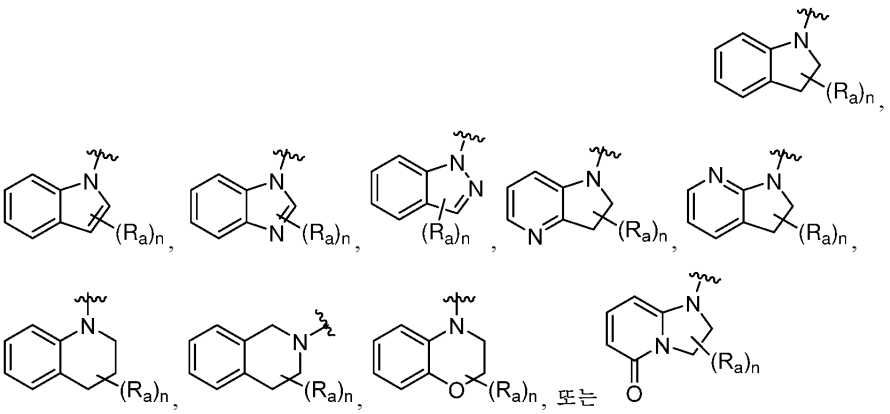
[0190] 제6 실시양태에서, $R_1$은 H, 할로겐, CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4 및/또는 제5 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0191] 제7 실시양태에서, 각 경우의 $R_2$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, 또는 $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 및/또는 제6 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0192] 제8 실시양태에서, $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, 또는 $C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 및/또는 제7 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

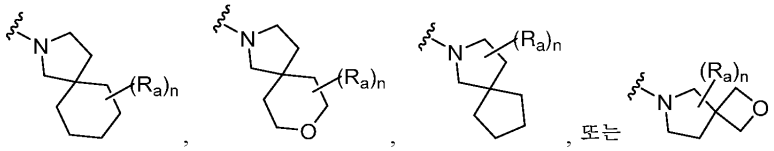
[0193] 제9 실시양태에서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $N(R_{11})S(=O)_2R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $P(O)R_{11}R_{12}$, 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬 또는 시클로알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, 및 5-6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 및/또는 제8 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

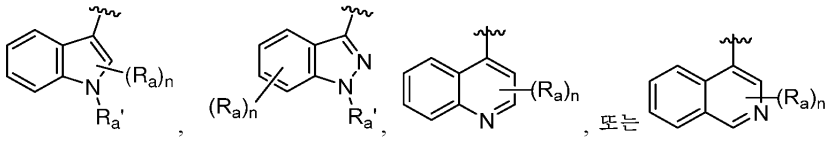
[0194] 제10 실시양태에서, $R_1$은 H, 할로겐, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 및/또는 제9 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.



[0195] 제11 실시양태에서, R은 이고,

여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 4이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 및/또는 제10 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0196] 제12 실시양태에서, R은  이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 및/또는 제10 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0197] 제13 실시양태에서, R은  이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 및/또는 제10 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0198] 제14 실시양태에서,

[0199] 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-5-6원 헤테로아릴, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

[0200] $R_{aa}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 $C_{1-3}$알킬이고;

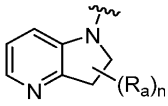
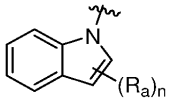
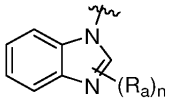
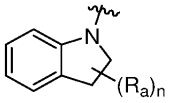
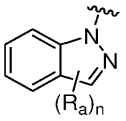
[0201] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

[0202] k는 0 또는 1이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 및/또는 제13 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0203] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

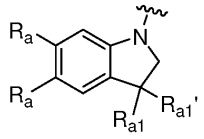
[0204] 제15 실시양태에서, $R_1$은 H, F, Cl, CN, 또는 $CF_3$이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13 및/또는 제14 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0205] 제16 실시양태에서, R은

, , , , 또는  이고, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 4이며, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14 및/또는 제15 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0206] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0207] 제17 실시양태에서,

[0208] R은  이고, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고,

[0209] $R_{a1}$은 독립적으로 H, $C_{1-4}$알킬, 또는 $C_{1-4}$히드록시알킬이고;

[0210] $R_{a1}'$은 독립적으로 $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-5-6원 헤테로아릴, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

[0211] $R_{aa}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 $C_{1-3}$알킬이고;

[0212] $R_a$는 독립적으로 H, F, 또는 Cl이고;

[0213] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

[0214] k는 0 또는 1이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 및/또는 제10 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0215] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0216] 제18 실시양태에서,

[0217] $R_{a1}$은 독립적으로 H, $CH_3$, 또는 $CH_2OH$이고;

[0218] $R_{a1}'$은 독립적으로 $-(CHR_{aa})_kOH$, $-(CHR_{aa})_kCN$, $-(CHR_{aa})_kC(O)OR_{11}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2R_{11}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}OR_{12}$, $-(CHR_{aa})_kC(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kS(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $-(CHR_{aa})_kNR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $-(CHR_{aa})_k$-테트라졸, 또는 $-(CHR_{aa})_kP(=O)R_{11}R_{12}$이고;

[0219] $R_{aa}$는 독립적으로 H, $CH_3$, 또는 $CF_3$이고;

[0220] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-2}$알킬이고;

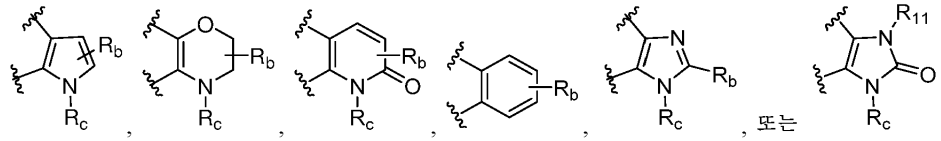
[0221] k는 0 또는 1이고, 나머지 가변기는 제17 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0222] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0223] 본 발명의 제19 실시양태에서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H 또는 F이고, 나머지 가변기는 제18 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0224] 본 발명의 제20 실시양태에서, $R_1$은 Cl이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 및/또는 제19 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0225] 제21 실시양태에서, R 및 $R^1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0226] , 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 및/또는 제3 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

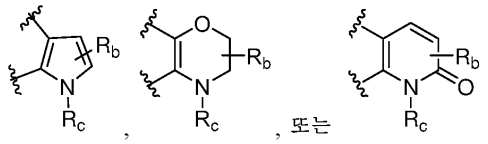
[0227] 제22 실시양태에서,

[0228] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, COOH, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$히드록시알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{1-4}$히드록시알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)NR_{11}OR_{12}$, $S(=O)_2R_{11}$, $S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}(S=O)_2R_{12}$, $C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$, $P(=O)R_{11}R_{12}$, 5-6원 헤테로아릴, 또는 $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬이고;

[0229] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $P(=O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3 및/또는 제21 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0230] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0231] 제23 실시양태에서, R 및 $R^1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0232] , 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제21 및/또는 제22 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0233] 제24 실시양태에서,

[0234] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, CN, COOH, $C_{1-2}$알킬, 또는 $C_{1-2}$할로알킬이고;

[0235] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $P(=O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고,

[0236] 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제21, 제22, 및/또는 제23 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0237] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0238] 제25 실시양태에서,

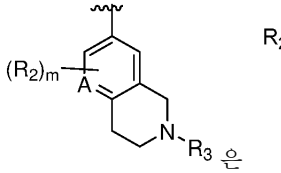
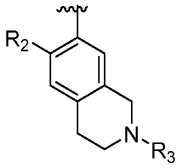
[0239] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, CN, 또는 COOH이고;

[0240] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 $C_{1-4}$알킬, $C(O)N(CH_3)_2$, 및 $P(=O)(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제21, 제22, 제23, 및/또는 제24 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0241] 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0242] 제26 실시양태에서, m은 0 또는 1이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 및/또는 제25 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입

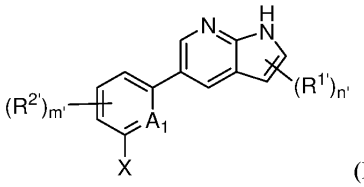
체이성질체가 제공된다.

[0243] 제27 실시양태에서,  은  이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25 및/또는 제26 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0244] 제28 실시양태에서, 각 경우의 $R_2$는 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시이고; $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$히드록시알킬, 또는 $COCH_2NR_{11}R_{12}$이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26 및/또는 제27 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0245] 제29 실시양태에서, 각 경우의 $R_2$는 H, F, Cl, 또는 $OCH_3$이고; $R_3$은 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고, 나머지 가변기는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 및/또는 제28 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I-0), (I-1) 또는 (I-2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0246] 본 발명의 제30 실시양태에서, 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0247]  (II)

[0248] 여기서,

[0249] $A_1$은 CR' 또는 N이고;

[0250] X는 $-P(=O)R_{3'}R_{4'}$이고;

[0251] R'은 H, 중수소, 할로겐, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 R'에 의해 나타내어지거나 또는 R'에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0252] 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0253] 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로

알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0254] 각각의 $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐이고, 여기서 $R_{3'}$ 또는 $R_{4'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

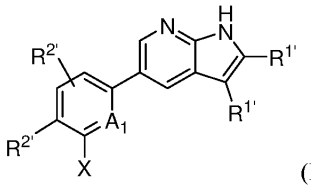
[0255] 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11'}$ 또는 $R_{12'}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0256] $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0257] m'은 0, 1, 또는 2이고;

[0258] n'은 0, 1, 또는 2이다.

[0259] 본 발명의 제31 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 구조 화학식 (II-1)에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0260] 

(II-1)

[0261] 여기서, R'은 H, 할로겐, $NR_{11'}R_{12'}$, 또는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고, 나머지 가변기는 제30 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0262] 제32 실시양태에서, $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고, 나머지 가변기는 제30 및/또는 제31 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (II) 또는 (II-1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

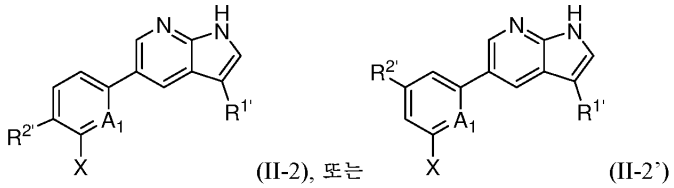
[0263] 제33 실시양태에서,

[0264] 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0265] 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로아릴, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알콕시, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 할로겐, OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 나머지 가변기는 제30, 제31 및/또는 제32 실시양태에 정의된 바와 같은 것인

[0266] 화학식 (II) 또는 (II-1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0267] 제34 실시양태에서, 화학식 (II) 또는 (II-1)의 화합물은 하기 구조 화학식 (II-2) 또는 (II-2')에 의해 나타내어지거나, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0268] 
(II-2), 또는 (II-2')

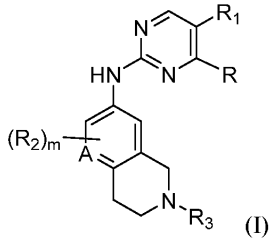
[0269] 여기서, R'은 H, 할로겐, 또는 $NH_2$이고, 나머지 가변기는 제30, 제31, 제32, 및/또는 제33 실시양태에 정의된 바와 같다.

[0270] 제35 실시양태에서, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐 OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로시클릴, 또는 5-6원 헤테로아릴이고; 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고, 나머지 가변기는 제30, 제31, 제32, 제33, 및/또는 제34 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0271] 제36 실시양태에서, $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 $C_{1-6}$알킬이고; 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NHC(O)C_{1-6}$알킬, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-온, 옥사졸이고, 여기서 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬이고, 나머지 가변기는 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 및/또는 제35 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0272] 제37 실시양태에서, X는 $-P(O)(CH_3)_2$이고, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, F, Cl, OH, $CH_3NH_2$, 또는 $NHCOCH_3$이고, 나머지 가변기는 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 및/또는 제36 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다.

[0273] 1. 하기 구조 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0274] 
(I)

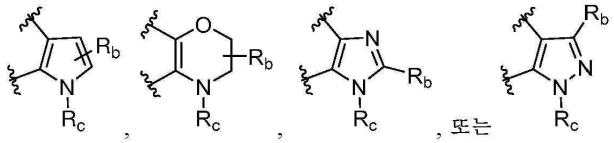
[0275] 여기서,

[0276] A는 $CR_2$ 또는 N이고;

[0277] R은 옥소로 임의로 치환된 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로아릴 또는 8-10원 비시클릭 질소 함유 헤테로시클릴이고, 여기서 R에 의해 나타내어진 질소 함유 헤테로아릴 또는 질소 함유 헤테로시클릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 1 내지 4개의 $R_a$로 임의로 치환되고;

[0278] $R_1$은 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0279] R 및 $R_1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0280] , 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고;

[0281] $R_2$는 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(=O)_2R_{11}$, 또는 $-S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0282] $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_3$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_3$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 3-7원 헤테로시클릴, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0283] 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11}$ 또는 $R_{12}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0284] $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자 또는 인 원자와 함께 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

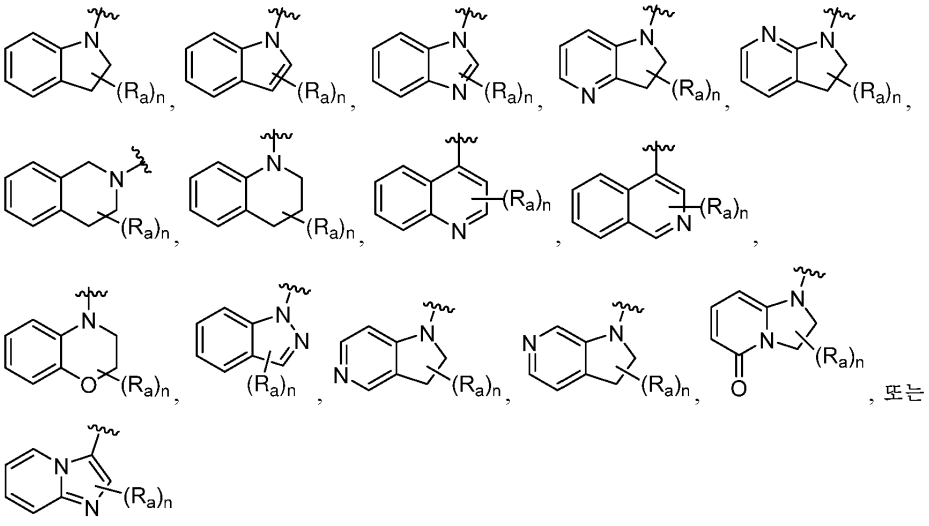
[0285] 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, COOH, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(=O)_2R_{11}$, 또는 $-S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_a$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_a$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0286] 2개의 $R_a$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$시클로알킬 또는 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0287] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, 또는 $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_b$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_b$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0288] $R_c$는 페닐, N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로시클릴; N 및 O로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이고; 여기서 $R_c$에 의해 나타내어진 페닐, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $-P(O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0289] m은 0, 1, 2 또는 3이다.



[0290] 2. 단락 1에 있어서, R은



이고, 여기서  결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0291] 3. 단락 1 또는 2에 있어서,

[0292] 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, $NH_2$, CN, COOH, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$히드록시알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{1-4}$히드록시알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2NR_{11}R_{12}$, $C_{3-6}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이거나, 또는

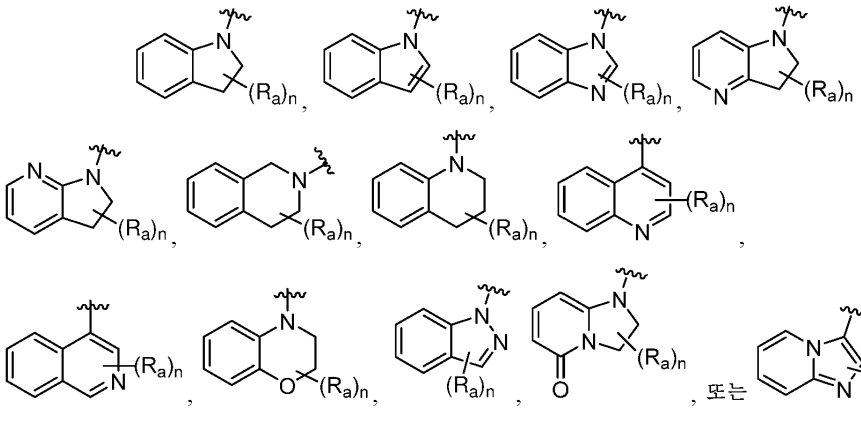
[0293] 2개의 $R_a$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 $C_{3-6}$시클로알킬 또는 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고, 여기서 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 및 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0294] 4. 단락 1-3 중 어느 하나에 있어서, $R_1$은 H, 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시, $C_{2-6}$알케닐, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_1$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_1$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐 또는 알콕시는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0295] 5. 단락 1-4 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, 할로, OH, $C_{1-4}$알킬, COOH, $C(O)NR_{11}R_{12}$, 또는 $-P(O)R_{11}R_{12}$이고, 여기서 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

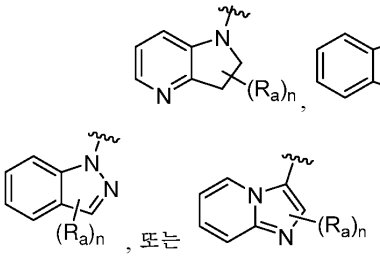
[0296] 6. 단락 1-5 중 어느 하나에 있어서, $R_1$은 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0297] 7. 단락 1-6 중 어느 하나에 있어서, R은



이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0298] 8. 단락 1-7 중 어느 하나에 있어서, R은

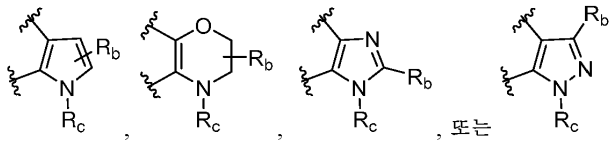


이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되고, n은 0 내지 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0299] 9. 단락 1-8 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_a$는 독립적으로 H, F, Cl, $C_{1-4}$알킬, COOH, $CONH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, 또는 $-P(O)(CH_3)_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0300] 10. 단락 1-9 중 어느 하나에 있어서, $R_1$은 H, Cl, 또는 $CF_3$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0301] 11. 단락 1에 있어서, R 및 $R^1$은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 하기 나타낸 고리를 형성하고:

[0302]  이고, 여기서 결합은 피리미딘 고리와 연결되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0303] 12. 단락 1 또는 11에 있어서,

[0304] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, $NH_2$, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$히드록시알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{1-4}$히드록시알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, 또는 $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬이고;

[0305] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $-P(O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

[0306] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0307] 13. 단락 1, 11 및 12 중 어느 하나에 있어서,

[0308] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-2}$알킬, $C_{1-2}$할로알킬이고;

[0309] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, 및 $-P(O)$디-$C_{1-6}$알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개

의 치환기로 임의로 치환되고,

[0310] 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인

[0311] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

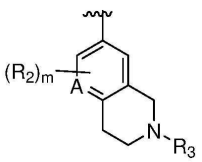
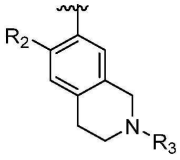
[0312] 14. 단락 1 및 11-13 중 어느 하나에 있어서,

[0313] 각 경우의 $R_b$는 독립적으로 H이고;

[0314] 각 경우의 $R_c$는 페닐 또는 피리디닐이고, 이들 각각은 $C_{1-4}$알킬, $-C(O)N(CH_3)_2$, 및 $-P(O)(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되는 것인

[0315] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

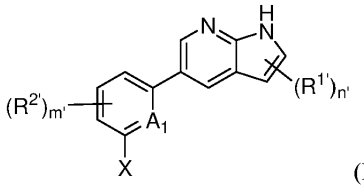
[0316] 15. 단락 1-14 중 어느 하나에 있어서, $R_2$는 H, 할로겐, OH, CN, $NH_2$, $NO_2$, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$알콕시, $NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)C_{1-4}$알킬, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $NR_{11}C(O)C_{1-4}$알킬, $-P(=O)R_{11}R_{12}$, $-S(=O)_2R_{11}$, 또는 $-S(=O)_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 $R_2$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_2$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬 또는 알콕시는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고; m은 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0317] 16. 단락 1-15 중 어느 하나에 있어서,  은  또는  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0318] 17. 단락 1-16 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_2$는 H, 할로겐, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시이고; $R_3$은 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$히드록시알킬, 또는 $COCH_2NR_{11}R_{12}$이고, 여기서 각 경우의 $R_{11}$ 및 $R_{12}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0319] 18. 단락 1-17 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_2$는 H, Cl, 또는 $OCH_3$이고; $R_3$은 H, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$히드록시알킬, 또는 $COCH_2N(CH_3)_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0320] 19. 하기 구조 화학식 (II)에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(II)

[0321]

[0322] 여기서,

[0323] $A_1$은 CR' 또는 N이고;

[0324] X는 $-P(=O)R_{3'}R_{4'}$ 또는 $-S(O)_2NR_{5'}R_{6'}$이고;

[0325] R'은 H, 중수소, 할로겐, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$이고, 여기서 R'에 의해 나타내어지거나 또는 R'에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0326] 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시,

$NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0327] 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 중수소, 할로겐, OH, CN, $NO_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0328] 각각의 $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐이고, 여기서 $R_{3'}$ 또는 $R_{4'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0329] 각각의 $R_{5'}$ 및 $R_{6'}$은 독립적으로 H, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐이고, 여기서 $R_{5'}$ 또는 $R_{6'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

[0330] $R_{5'}$ 및 $R_{6'}$은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

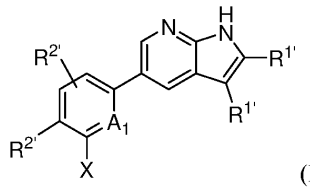
[0331] 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이고, 여기서 $R_{11'}$ 또는 $R_{12'}$에 의해 나타내어진 알킬은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, $C_{3-6}$시클로알킬, 및 3-7원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되거나, 또는

[0332] $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0333] m'은 0, 1, 또는 2이고;

[0334] n'은 0, 1, 또는 2이다.

[0335] 20. 단락 19에 있어서, 하기 구조 화학식 (II-1)에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0336] 

(II-1)

[0337] 여기서,

[0338] $A_1$은 CR' 또는 N이고;

[0339] R'은 H, 할로겐, $NR_{11'}R_{12'}$, 또는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다.

[0340] 21. 단락 19 또는 20에 있어서,

[0341] X는 $-P(=O)R_{3'}R_{4'}$ 또는 $-S(O)_2NR_{5'}R_{6'}$이고;

[0342] 각각의 $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 H, 또는 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11}R_{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 $C_{1-6}$알킬이고;

[0343] 각각의 $R_{5'}$ 및 $R_{6'}$은 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬이거나, 또는

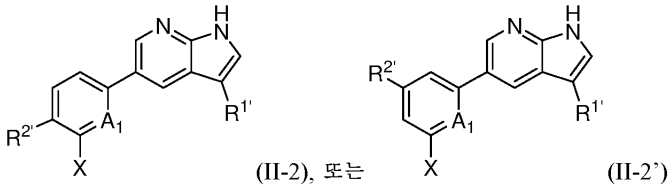
[0344] $R_{5'}$ 및 $R_{6'}$은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, 또는 $C_{1-4}$할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 3-7원 헤테로시클릴을 형성하는 것인

[0345] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0346] 22. 단락 19-21 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H, 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{3-7}$시클로알킬, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{1'}$에 의해 나타내어진 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0347] 23. 단락 19-22 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH, $NH_2$, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시, $NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $C(O)C_{1-6}$알킬, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로아릴, 또는 3-7원 헤테로시클릴이고, 여기서 $R_{2'}$에 의해 나타내어지거나 또는 $R_{2'}$에 의해 나타내어진 기에서의 알킬, 알콕시, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 할로겐, -OH, CN, $C_{1-4}$알킬, $C_{1-4}$할로알킬, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$할로알콕시, 및 $NR_{11'}R_{12'}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0348] 24. 단락 19-23 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조 화학식 (II-2) 또는 (II-2')에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0349] 
(II-2), 또는

(II-2')

[0350] 여기서, $A_1$은 CR' 또는 N이고; R'은 H, 할로겐, 또는 $NH_2$이다.

[0351] 25. 단락 19-24 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-6}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}C(O)C_{1-6}$알킬, 5-6원 헤테로시클릴 (피롤리디닐 또는 피롤리딘-2-온), 또는 헤테로아릴 (옥사졸)인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0352] 26. 단락 19-25 중 어느 하나에 있어서,

[0353] X는 $-P(=O)R_{3'}R_{4'}$ 또는 $-S(O)_2NR_{5'}R_{6'}$이고;

[0354] $R_{3'}$ 및 $R_{4'}$는 독립적으로 $C_{1-6}$알킬이고;

[0355] $R_{5'}$ 및 $R_{6'}$은 독립적으로 H 또는 $C_{1-6}$알킬인

[0356] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0357] 27. 단락 19-26 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{1'}$은 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬인 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염.

[0358] 28. 단락 19-27 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, 할로겐, OH; 할로겐 또는 OH 또는 $NR_{11'}R_{12'}$로 임의로 치환된 $C_{1-4}$알킬; $C_{1-4}$알콕시, $C(O)OC_{1-4}$알킬, $C(O)NR_{11'}R_{12'}$, $NR_{11'}R_{12'}$, $NHC(O)C_{1-6}$알킬, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-온, 옥사졸이고, 여기서 각 경우의 $R_{11'}$ 및 $R_{12'}$는 독립적으로 H 또는 $C_{1-4}$알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0359] 29. 단락 19-28 중 어느 하나에 있어서, X는 $-P(O)(CH_3)_2$ 또는 $-S(O)_2NHMe$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0360] 30. 단락 19-29 중 어느 하나에 있어서, 각 경우의 $R_{2'}$는 독립적으로 H, F, Cl, OH, $CH_3$, $NH_2$, 또는 $-NHCOCH_3$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0361] 31. 단락 19-30 중 어느 하나에 있어서, X는 $-P(=O)(CH_3)_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0362] 한 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체는 화학식 (I-0), (I-1), (I-2), (I), (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물로부터, 또는 실시예에서 선택된다.

[0363] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제 (본 발명의 화합물)는 Lck, ZAP70, JAK3, PKC 세타, TBK1 및 MAP4K3으로부터 선택되는 1종 이상의 키나제에 비해 선택적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제는 Lck, ZAP70 및 JAK3으로부터 선택되는 1종 이상의 키나제에 비해 선택적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제는 JAK3에 비해 선택적이다.

[0364] 예를 들어, 대상 HPK1 억제제는 Lck에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750-, 또는 1000-배 더 높은 정도로 Lck에 비해 선택적이다.

[0365] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제는 ZAP70에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750- 또는 1000-배 더 높은 정도로 ZAP70에 비해 선택적이다.

[0366] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제는 JAK3에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750-, 또는 1000-배 더 높은 정도로 JAK3에 비해 선택적이다.

[0367] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제는 PKC 세타에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750-, 또는 1000-배 더 높은 정도로 PKC 세타에 비해 선택적이다.

[0368] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제는 TBK1에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750-, 또는 1000-배 더 높은 정도로 TBK1에 비해 선택적이다.

[0369] 특정 실시양태에서, HPK1 억제제는 MAP4K3에 대한 IC50이 HPK1에 대한 IC50보다 적어도 2-, 3-, 5-, 10-, 20-, 40-, 50-, 75-, 100-, 150-, 200-, 300-, 400-, 500-, 600-, 750-, 또는 1000-배 더 높은 정도로 MAP4K3에 비해 선택적이다.

[0370] HPK1, Lck, ZAP70, PKC 세타, JAK3, TBK1 및 MAP4K3에 대한 활성은 임의의 관련 기술분야에 인정된 방법, 예컨대 생물학 실시예, 예컨대 생물학 실시예 1-7에 기재된 예시적인 프로토콜 (모두 본원에 참조로 포함됨)을 사용하여 측정될 수 있다 (예를 들어, IC50 값에 의해 측정됨).

[0371] 4. 치료가능한 질환

[0372] HPK1 억제제, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제약 조성물은 HPK1 활성의 조정 (즉, 억제) 방법에 사용될 수 있으며, 상기 방법은 HPK1 활성의 조정 (즉, 억제)을 필요로 하는 환자/대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 HPK1 억제제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0373] 특히, 본 발명은 질환, 특히 암 (특히 조혈 및 고형 종양) 또는 조절이상 면역 반응을 갖는 상태 또는 이상

MAP4K1 신호전달과 연관된 다른 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, N-옥시드, 수화물, 용매화물 및 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물의 용도를 제공한다. 본 발명에 따른 화합물의 제약 활성은 적어도 부분적으로 MAP4K1 억제제로서의 그의 활성에 의해 설명될 수 있다.

[0374] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 양성 증식증, 아테롬성동맥경화성 장애, 패혈증, 자가면역 장애, 혈관 장애, 바이러스 감염, 신경변성 장애, 염증성 장애 및 남성 생식 조절 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 질환 또는 적응증을 치료하기 위한, 그를 필요로 하는 대상체에게의 치료적 투여에 유용하다.

[0375] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 암 치료에서 면역을 증진, 자극 및/또는 증가시키기 위한 치료적 투여에 유용하다.

[0376] 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 단독으로, 또는 다른 작용제 또는 요법과 조합하여, 또는 암을 비롯한 질환 또는 장애의 치료를 위한 아주반트 또는 네오아주반트로서 사용될 수 있다.

[0377] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부암, 위암, 고환암, 자궁암, 난관 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질암종, 외음부 암종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부 조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병을 포함한 만성 또는 급성 백혈병, 소아기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요도암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 및 상기 암의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0378] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물로 치료가능한 암은 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종), 신암 (예를 들어, 투명 세포 암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 불응성 전립선 선암종), 유방암, 삼중-음성 유방암, 결장암 및 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암)을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물을 사용하여 성장이 억제될 수 있는 불응성 또는 재발성 악성종양이 또한 치료가능하다.

[0379] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 치료가능한 암은 고형 종양 (예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 신암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 기도암, 뇌암, 안암, 갑상선암 및 부갑상선암, 피부암, 두경부암, 생식 기관암, 소화관암, 요로암, 교모세포종, 육종, 방광암 등), 혈액암 (예를 들어, 림프종, 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종 (재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종), 육종, 및 그의 원격 전이를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0380] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 치료가능한 질환 및 적응증은 혈액암, 육종, 폐암, 위장암, 비뇨생식관암, 간암, 골암, 신경계암, 부인과암 및 피부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0381] 예시적인 혈액암은 림프종 및 백혈병, 예컨대 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 급성 전골수구 백혈병 (APL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종 (재발성 또는 불응성 NHL 및 재발성 여포성 포함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환 (예를 들어, 원발성 골수섬유증 (PMF), 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 골수이형성증 증후군 (MDS), T-세포 급성 림프모구성 림프종 (T-ALL), 다발성 골수종, 피부 T-세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 모발상 세포 림프종, 만성 골수 림프종, 및 버킷 림프종을 포함한다.

[0382] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문근육종, 섬유종, 지방종, 과오종 및 기형종을 포함한다.

[0383] 예시적인 폐암은 비소세포 폐암 (NSCLC), 소세포 폐암, 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 연골성 과오종 및 중피종을 포함한다.

[0384] 예시적인 위장암은 식도암 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위암 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장암 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마), 소장암 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장암 (선암종, 관상

선종, 융모성 선종, 과오종, 평활근종), 및 결장직장암을 포함한다.

[0385] 예시적인 비뇨생식관암은 신장암 (선암종, 윌름스 종양 [신모세포종]), 방광암 및 요도암 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선암 (선암종, 육종), 및 고환암 (정상피종, 기형종, 배아성 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종)을 포함한다.

[0386] 예시적인 간암은 간세포암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 선종 및 혈관종을 포함한다.

[0387] 예시적인 골암은, 예를 들어 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양을 포함한다.

[0388] 예시적인 신경계 암은 두개골암 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막암 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌암 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 (송과체종), 교모세포종, 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 및 척수암 (신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종), 뿐만 아니라 신경모세포종 및 레르미트-두크로스병을 포함한다.

[0389] 예시적인 부인과암은 자궁암 (자궁내막 암종), 자궁경부암 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소암 (난소 암종 (장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종), 과립-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부암 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질암 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아성 횡문근육종), 및 난관암 (암종)을 포함한다.

[0390] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 메르켈 세포 피부암, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종 및 켈로이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 치료 가능한 질환 및 적응증은 겸상 적혈구 질환 (예를 들어, 겸상 적혈구성 빈혈), 삼중-음성 유방암 (TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담관암, 식도암 및 요로상피 암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0391] 예시적인 두경부암은 교모세포종, 흑색종, 횡문근육종, 림프육종, 골육종, 편평 세포 암종, 선암종, 구강암, 후두암, 비인두암, 비강암 및 부비강암, 및 갑상선암 및 부갑상선암을 포함한다.

[0392] 일부 실시양태에서, 대상 HPK1 억제제는 PGE2 (예를 들어, Cox-2 과다발현 종양) 및/또는 아데노신 (CD73 및 CD39 과다발현 종양)을 생산하는 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. Cox-2의 과다발현은 다수의 종양, 예컨대 결장직장암, 유방암, 췌장암 및 폐암에서 검출되었으며, 여기서 이는 불량한 예후와 상관관계가 있다. COX-2의 과다발현은 혈액암 모델, 예컨대 RAJI (버킷 림프종) 및 U937 (급성 전단핵구 백혈병) 뿐만 아니라 환자의 모세포에서 보고되었다. CD73은 결장, 폐, 췌장 및 난소의 암종을 포함한 다양한 인간 암종에서 상향-조절된다. CD73의 보다 높은 발현 수준은 종양 신생혈관화, 침습 및 전이, 및 유방암에서의 보다 짧은 환자 생존 시간과 연관되었다.

[0393] 치료가능한 유방암의 예는 삼중 음성 유방암, 침습성 관 암종, 침습성 소엽성 암종, 관 상피내 암종 및 소엽성 상피내 암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0394] 호흡기도암의 예는 소세포 및 비소세포 폐 암종, 뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0395] 치료가능한 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 교모세포종, 수모세포종, 상의세포종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0396] 치료가능한 남성 생식 기관의 종양은 전립선암 및 고환암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0397] 치료가능한 여성 생식 기관의 종양은 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 외음부암, 뿐만 아니라 자궁의 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0398] 치료가능한 난소암은 장액성 종양, 자궁내막양 종양, 점액성 낭선암종, 과립막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양 및 남성모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0399] 치료가능한 자궁경부암은 편평 세포 암종, 선암종, 선편평상피 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양, 유리질 세포 암종 및 융모선 선암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0400] 치료가능한 소화관의 종양은 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 타액선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0401] 치료가능한 식도암은 식도 세포 암종 및 선암종, 뿐만 아니라 편평 세포 암종, 평활근육종, 악성 흑색종, 횡문근육종 및 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0402] 치료가능한 위암은 장형 및 미만형 위 선암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0403] 치료가능한 췌장암은 관 선암종, 선편평상피 암종 및 췌장 내분비 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0404] 치료가능한 요로의 종양은 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암 및 인간 유두상 신암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0405] 치료가능한 신장암은 신세포 암종, 요로상피 세포 암종, 사구체근접 세포 종양 (레닌종), 혈관근지방종, 신장 종양세포종, 벨리니관 암종, 신장의 투명-세포 육종, 중배엽성 신종 및 윌름스 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0406] 치료가능한 방광암은 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 선암종, 육종 및 소세포 암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0407] 치료가능한 안암은 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0408] 치료가능한 간암은 간세포성 암종 (섬유층판성 변이체를 갖거나 갖지 않는 간 세포 암종), 담관암종 (간내 담관 암종), 및 혼합 간세포성 담관암종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0409] 치료가능한 피부암은 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0410] 치료가능한 두경부암은 두경부의 편평 세포암, 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 타액선암, 구순암 및 구강암 및 편평 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0411] 치료가능한 림프종은 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨병, 및 중추 신경계의 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0412] 치료가능한 육종은 연부 조직의 육종, 골육종, 악성 섬유 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0413] 치료가능한 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수 백혈병 및 모발상 세포 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0414] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MAP4K1이 관여하는 다양한 다른 장애, 예컨대 심혈관 및 폐 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0415] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 심혈관, 염증성 및 섬유화 장애, 신장애, 특히 급성 및 만성 신기능부전, 및 또한 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방을 위한 의약에 사용될 수 있다.

[0416] 여기서, 용어 "신기능부전"은 신기능부전의 급성 및 만성 징후 둘 다, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 고혈압성 신병증, 허혈성 신장애, 신저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 신협착, 사구체병증, 사구체신염 (예컨대, 예를 들어 원발성 사구체신염; 최소 변화 사구체신염 (지질성신결석증); 막 사구체신염; 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS); 막-증식성 사구체신염; 초승달 사구체신염; 사구체간질증식성 사구체신염 (IgA 신염, 베르게르병); 감염후 사구체신염; 속발성 사구체신염), 당뇨병, 홍반성 루푸스, 아밀로이드증, 굿패스쳐 증후군, 베게너 육아종증, 헤노흐-쉔라인 자반증, 현미경적 다발혈관염, 급성 사구체신염, 신우신염 (예를 들어, 요로결석증, 양성 전립선 비대증, 당뇨병, 기형, 진통제의 남용, 크론병의 결과로서), 사구체경화증, 신장의 세동맥괴사, 세관간질성 질환, 신병증성 장애, 예컨대 원발성 및 선천성 또는 후천성 신장애, 알포트 증후군, 신염, 면역학적 신장 장애, 예컨대 신장 이식 거부 및 면역복합체-유발 신장 장애, 독성 물질에 의해 유발된 신병증, 조영제에 의해 유발된 신병증, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증, 및 진단학적으로, 예를 들어 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배설, 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌의 비정상적으로 상승된 혈액 농도, 신장 효소, 예를 들어 글루타밀 신테타제의 변경된 활성, 변경된 소변 오스몰농도 또는 소변 부피, 상승된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥 상의 병변, 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요를 특징으로 할 수 있는

신결석증후군을 포함한다.

[0417] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 (예를 들어, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증) 및 골 및 탄수화물 대사에서의 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0418] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈, 전해질 장애 (예를 들어, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증) 및 골 및 탄수화물 대사에서의 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0419] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 추가로 다낭성 신장 질환 (PCKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0420] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 대사 증후군, 고혈압, 저항성 고혈압, 급성 및 만성 심부전, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 말초 및 심장 혈관 장애, 부정맥, 심방성 및 심실성 부정맥 및 전도 장애, 예를 들어 방실 차단도 I-III (AB 차단 I-III), 심실상성 부정빈맥, 심방 세동, 심방 조동, 심실 세동, 심실 조동, 심실성 부정빈맥, 토르사드 드 포인트 빈맥, 심방 및 심실 기외수축, AV-접합부 기외수축, 동기능 부전 증후군, 실신, AV-결절성 회귀성 빈맥, 볼프-파킨슨-화이트 증후군, 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 자가면역 심장 장애 (심막염, 심내막염, 판막염, 대동맥염, 심근병증), 쇼크, 예컨대 심인성 쇼크, 패혈성 쇼크 및 아나필락시스성 쇼크, 동맥류, 복서 심근병증 (조기 심실 수축 (PVC))의 치료 및/또는 예방, 혈전색전성 장애 및 허혈, 예컨대 심근 허혈, 심근경색, 졸중, 심장 비대, 일과성 허혈 발작, 전자간증, 염증성 심혈관 장애, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 부종 형성, 예를 들어 폐 부종, 뇌 부종, 신장 부종 또는 심부전에 의해 유발된 부종, 말초 순환 장애, 재관류 손상, 동맥 및 정맥 혈전증, 심근 기능부전, 내피 기능장애의 치료 및/또는 예방, 예를 들어 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장 이식 및 우회로 수술, 및 또한 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염), 증가된 수준의 피브리노겐 및 저밀도 지단백질 (LDL) 및 증가된 농도의 플라스미노겐 활성화제 억제제 1 (PAI-1) 후의 재협착의 예방, 및 또한 발기 기능장애 및 여성 성 기능장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0421] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 천식 장애, 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 다른 형태의 폐고혈압 (PH), 예컨대 좌심장 질환, HIV, 겸상 적혈구 빈혈, 혈전색전증 (CTEPH), 사르코이드증, COPD 또는 폐 섬유증-연관 폐고혈압, 만성-폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐 섬유증, 폐기종 (예를 들어, 담배 연기에 의해 유발된 폐기종) 및 낭성 섬유증 (CF)의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0422] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 NO/cGMP 시스템의 교란을 특징으로 하는 중추 신경계 장애의 제어에 효과적이다. 이들은 특히 상황/질환/증후군과 연관하여 발생하는 것과 같은 인지 장애, 예컨대 경도 인지 장애, 연령-연관 학습 및 기억 장애, 연령-연관 기억 상실, 혈관성 치매, 두개뇌 외상, 졸중, 졸중 후에 발생하는 치매 (졸중후 치매), 외상후 두개뇌 외상, 일반적 집중력 장애, 학습 및 기억 문제를 갖는 소아에서의 집중력 장애, 알츠하이머병, 루이 소체 치매, 전두엽의 변성을 갖는 치매, 예컨대 픽 증후군, 파킨슨병, 피질기저 변성을 갖는 진행성 치매, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 헌팅톤병, 탈수초화, 다발성 경화증, 시상 변성, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV 치매, 치매를 갖는 조현병 또는 코르사코프 정신병 후의 지각, 집중, 학습 또는 기억의 개선에 특히 적합하다.

[0423] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 중추 신경계 장애, 예컨대 불안, 긴장 및 우울증 상태, CNS-관련성 기능장애 및 수면 장애의 치료 및/또는 예방, 및 식품, 자극제 및 중독성 물질 섭취의 병적 장애의 제어에 적합하다.

[0424] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 뇌 혈류를 제어하는데 적합하고, 따라서 편두통을 제어하는데 효과적인 작용제를 나타낸다.

[0425] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 뇌경색 (뇌졸중)의 후유증, 예컨대 졸중, 뇌 허혈 및 두개뇌 외상의 예방 및 제어에 적합하다. 본 발명에 따른 화합물은 마찬가지로 통증 및 이명의 상태를 제어하는데 사용될 수 있다.

[0426] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항염증 작용을 가지며, 따라서 패혈증 (SIRS), 다발성 기관 부전 (MODS, MOF), 신장의 염증성 장애, 만성 장 염증 (IBD, 크론병, UC), 췌장염, 복막염, 류마티스 장애, 염증성

피부 장애 및 염증성 안 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 항염증제로서 사용될 수 있다.

[0427] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 자가면역 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0428] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 내부 기관, 예를 들어 폐, 심장, 신장, 골수 및 특히 간의 섬유화 장애, 및 또한 피부과적 섬유증 및 섬유화 안 장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0429] 본원에 사용된 용어 "섬유화 장애"는 특히 다음을 포함한다: 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 심내막심근 섬유증, 신병증, 사구체신염, 간질성 신섬유증, 당뇨병으로 인한 섬유화 손상, 골수 섬유증 및 유사한 섬유화 장애, 경피증, 반상경피증, 켈로이드, 비후성 반흔형성 (또한 외과적 절차 후), 모반, 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체망막병증 및 결합 조직의 장애 (예를 들어, 사르코이드증).

[0430] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 녹내장 수술의 결과로서 수술후 반흔형성을 제어하는데 적합하다.

[0431] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 노화 및 각화 피부에 화장품용으로 사용될 수 있다.

[0432] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 간염, 신생물, 골다공증, 녹내장 및 위부전마비의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0433] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 바이러스 감염 (예를 들어, HIV 및 카포시 육종); 염증성 및 자가면역 질환 (예를 들어, 결장염, 관절염, 알츠하이머병, 사구체신염 및 상처 치유); 박테리아, 진균 및/또는 기생충 감염; 피부 질환 (예를 들어, 건선); 세포 수의 증가를 특징으로 하는 증식증에 기초한 질환 (예를 들어, 섬유모세포, 간세포, 골 및 골수 세포, 연골 또는 평활근 세포 또는 상피 세포 (예를 들어, 자궁내막 증식증)); 골 질환 및 심혈관 질환 (예를 들어, 재협착 및 비대)의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0434] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 여성에서 자궁 유섬유종 (자궁 평활근종 또는 자궁근종)을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 자궁 유섬유종은 자궁의 평활근 층인 자궁근층의 양성 종양이다. 자궁 유섬유종은 여성의 생애 동안 천천히 성장하고, 그의 성장은 여성 성 호르몬 에스트라디올 및 프로게스테론에 의존한다. 따라서, 백인 및 아프리카계 미국 여성에서 각각 대략 70% 및 >80%를 갖는 자궁 유섬유종의 최고 유병률은 35세부터 이들이 호르몬 수치 감소로 인해 수축하는 폐경기까지 계속 발견된다. 각각 백인 및 아프리카계 미국 여성의 대략 30% 및 45%는 유섬유종으로 인한 임상적으로 관련된 증상, 즉 월경주기와 관련된 과다 월경 출혈 및 통증을 나타낸다 (문헌 [David et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 199:137-140, 2016]). 이와 관련하여 과다 월경 출혈은 월경 출혈 기간 중 80 mL 초과의 혈액 손실로 정의된다. 점막하 위치의 자궁 유섬유종, 예를 들어 자궁내막 바로 아래에 위치한 자궁 유섬유종은 자궁 출혈에 대해 훨씬 더 심각한 영향을 미치는 것으로 보이며, 이는 이환된 여성에서 빈혈을 유발할 수 있다. 또한, 자궁 유섬유종은 그의 증상으로 인해 이환된 여성의 삶의 질에 심각하게 영향을 미친다.

[0435] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 만성 신장애, 급성 및 만성 신기능부전, 당뇨병성, 염증성 또는 고혈압성 신병증, 섬유화 장애, 심기능부전, 협심증, 고혈압, 폐고혈압, 허혈, 혈관 장애, 혈전색전성 장애, 동맥경화증, 겸상 적혈구성 빈혈, 발기 기능장애, 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증과 연관된 배뇨곤란, 헌팅톤, 치매, 알츠하이머 및 크로이츠펠트-야콥의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0436] 본 발명은 만성 신장애, 급성 및 만성 신기능부전, 당뇨병성, 염증성 또는 고혈압성 신병증, 섬유화 장애, 심기능부전, 협심증, 고혈압, 폐고혈압, 허혈, 혈관 장애, 혈전색전성 장애, 동맥경화증, 겸상 적혈구성 빈혈, 발기 기능장애, 양성 전립선 비대증, 양성 전립선 비대증과 연관된 배뇨곤란, 헌팅톤, 치매, 알츠하이머 및 크로이츠펠트-야콥의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0437] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 추가로 제공한다.

[0438] 본 발명은 추가로 유효량의 본 발명에 따른 화합물 중 적어도 하나를 사용하여 장애, 특히 상기 언급된 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0439] 따라서, 본 발명의 화합물은 종양 성장의 감소 및 조절이상 면역 반응의 조정을 위해 외인성 및/또는 내인성 리간드에 의한 MAP4K1 활성화를 억제, 차단, 감소 또는 감소시키는데, 예를 들어 암 및 암 면역요법과 관련하여 면역억제를 차단하고 면역 세포 활성화 및 침윤을 증가시키는데 이용될 수 있다. 이 방법은 인간을 비롯한 그를 필요로 하는 포유동물에게 장애를 치료하는데 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염,

이성질체, 다형체, 대사물, 수화물, 용매화물 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함한다.

[0440] 본 발명은 또한 조절이상 면역 반응을 갖는 장애, 염증, 감염 및 암에 대한 백신접종, 바이러스 감염, 비만 및 식이-유발 비만, 지방증, 대사 장애, 간 지방증 및 자궁 유섬유종과 같은 (이에 제한되지는 않음) MAP4K1이 관여하는 다양한 다른 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이들 장애는 인간에서 잘 특징화되어 있지만, 다른 포유동물에서도 유사한 병인으로 존재하며, 본 발명의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0441] 5. 조합 요법

[0442] 본 발명의 화합물은 대상 화합물에 의해 치료가능한 질환 또는 적응증을 치료하는데 적합한 1종 이상의 추가의/2차 치료제와의 조합 요법에 사용될 수 있다.

[0443] 따라서, 특정 실시양태에서, 예를 들어 본 발명의 화합물을 사용하는 본 발명의 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 추가의 치료제는 (i) NF-κB 경로의 성분일 수 있거나 아닐 수 있는 면역계 체크포인트를 차단하거나 억제하는 면역조정제; 및/또는 (ii) 면역 이펙터 반응을 직접 자극하는 작용제, 예컨대 시토카인, 또는 종양 특이적 입양 전달된 T 세포 집단, 또는 종양 세포에 의해 발현된 단백질에 특이적인 항체; 및/또는 (iii) 종양 항원 또는 그의 면역원성 단편을 포함하는 조성물; 및/또는 (iv) 화학요법제일 수 있다.

[0444] 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 PI3K-AKT-mTOR 경로의 억제제, Raf-MAPK 경로의 억제제, JAK-STAT 경로의 억제제, 베타 카테닌 경로의 억제제, 노치 경로의 억제제, 헤지호그 경로의 억제제, Pim 키나제의 억제제, 및/또는 단백질 샤페론 및 세포 주기 진행의 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조합 요법은 세포 집단에서 약물-내성이 발생할 가능성을 감소시키고/거나 치료의 독성을 감소시킨다.

[0445] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 암의 치료를 위해 다음 키나제 중 1종 이상의 억제제와 조합할 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βPv, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포릴라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf.

[0446] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 암의 치료를 위해 다음 억제제 중 1종 이상과 조합할 수 있다: FGFR 억제제 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예를 들어 AZD4547, BAY 1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, 루시타닙, 도비티닙, TAS-120, J J-42756493, 데비올347, INCB54828, INCB62079, 및 INCB63904), JAK 억제제 (JAK1 및/또는 JAK2, 예를 들어 룩솔리티닙, 바리시티닙, 또는 이타시티닙 (INCB39110)), IDO 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트 및 NLG919), LSD1 억제제 (예를 들어, GSK2979552, INCB59872 및 INCB60003), TDO 억제제, PI3K-델타 억제제 (예를 들어, INCB50797 및 INCB50465), PI3K-감마 억제제, 예컨대 PI3K-감마 선택적 억제제, CSF1R 억제제 (예를 들어, PLX3397 및 LY3022855), TAM 수용체 티로신 키나제 (Tyro-3, Axl, 및 Mer), 아릴 탄화수소 수용체 (AhR) 조정제 (예컨대, 라퀴니모드, 아미노플라본, CB7993113, CH223191, 6, 2',4'-트리메톡시플라본 (TMF), GNF351 (N-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-9-이소프로필-2-(5-메틸피리딘-3-일)-9H-퓨린-6-아민), 아미노플라본, NKI150460, 인돌-3-카르비놀, β-나프토플라본 및 그의 이량체, 디인돌릴메탄 (DIM), 4-히드록시타목시펜, 레플루노미드, 랄록시펜, 트라닐라스트, 플루타미드, 멕실레틴, 니모디핀, 오메프라졸, 술린닥, 트라닐라스트, 및 TCDD (2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-디옥신)), 혈관신생 억제제, 인터류킨 수용체 억제제, 브로모 및 말단외 패밀리 구성원 억제제 (예를 들어, 브로모도메인 억제제 또는 BET 억제제, 예컨대 OTX015, CPI-0610, INCB54329, 및 INCB57643), 및 아데노신 수용체 길항제 또는 그의 조합.

[0447] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 HDAC의 억제제, 예컨대 파노비노스타트 및 보리노스타트와 조합할 수 있다.

[0448] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 c-Met의 억제제, 예컨대 오나르툼주맙, 티반트닙 및 캄마티닙 (INC-280)과 조합할 수 있다.

[0449] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 BTK의 억제제, 예컨대 이브루티닙과 조합할 수 있다.

[0450] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 mTOR의 억제제, 예를 들어 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스 및 에베롤리무스와 조합할 수 있다.

[0451] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 MEK의 억제제, 예컨대 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973과 조합할 수 있다.

[0452] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 Hsp90 (예를 들어, 타네스피마이신), 시클린 의존성 키나제 (예를 들어, 팔보시클립), PARP (예를 들어, 올라파립) 및 Pim 키나제 (LGH447, INCB053914 및 SGI-1776)의 억제제와 조합할 수 있다.

[0453] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 DNA 센서 (c-GAS)의 효능제 및/또는 그의 하류 어댑터 단백질 STING와 조합할 수 있다.

[0454] cGAS (시클릭 GMP-AMP 신타제)-STING (인터페론 유전자의 자극제) 경로는, 시토졸 DNA의 존재를 검출하고, 이에 반응하여 노쇠 또는 방어 메카니즘의 활성화로 이어질 수 있는 염증성 유전자의 발현을 촉발하는 기능을 하는 선천성 면역계의 구성요소이다. 통상의 핵 국재화에서 시토졸로의 DNA의 국재화는 종양발생 또는 바이러스 감염과 연관된다. cGAS는 시토졸에서 발견되고, 시토졸 DNA에 직접 결합 시, cGAS는 ATP 및 GTP로부터 2'3'-cGAMP의 생산을 촉매하는 이량체를 형성한다. 이어서, 생성된 cGAMP는 제2 메신저로 작용하여 STING에 결합하고 전사 인자 IRF3의 활성화를 촉발한다. 활성화된 IRF3은 유형-1 IFN-β의 전사, 및 다양한 생물학적 반응, 예컨대 바이러스 반응, 종양 감시, 자가면역 및 세포 노쇠를 개시하는 다수의 하류 표적 유전자를 유도한다. 많은 종양 세포에서, 구성적으로 활성인 DNA 손상 반응은 세포질 DNA의 축적 및 cGAS/STING 경로의 활성화로 이어진다. 림프종 세포에서 NKG2D 리간드인 Rae1이 STING/IRF3 의존성 방식으로 상향조절되어, NK-매개 종양 클리어런스를 보조하는 것으로 밝혀졌다. 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포에서의 c-GAS-STING 경로의 활성화는 그의 기능을 증진시키고 항종양 면역을 부스팅하는 것으로 밝혀졌다.

[0455] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제 화합물은 1종 이상의 면역 체크포인트 억제제와 조합할 수 있다.

[0456] 이펙터 T 세포 활성화는 MHC 복합체에 의해 제시된 항원성 펩티드를 인식하는 TCR에 의해 정상적으로 촉발된다. 이어서, 달성된 활성화의 유형 및 수준은 자극하는 신호와 이펙터 T 세포 반응을 억제하는 신호 사이의 균형에 의해 결정된다. "면역계 체크포인트"는 이펙터 T 세포 반응의 억제에 유리하게 균형을 변경시키는 임의의 분자 상호작용을 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 즉, 발생시 이펙터 T 세포의 활성화를 음성 조절하는 분자 상호작용이다. 이러한 상호작용은 억제 신호를 이펙터 T 세포 내로 전달하는 리간드와 세포 표면 수용체 사이의 상호작용과 같이 직접적일 수 있다. 또는, 다르게는 활성화 신호를 이펙터 T 세포 내로 전달하는 리간드와 세포 표면 수용체 사이의 상호작용, 또는 억제 분자 또는 세포의 상향조절, 또는 이펙터 T 세포에 의해 요구되는 대사물의 효소에 의한 고갈을 촉진하는 상호작용, 또는 그의 임의의 조합의 차단 또는 억제와 같이 간접적일 수 있다.

[0457] 면역계 체크포인트의 예는 a) 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO1)와 그의 기질 사이의 상호작용; b) PD1과 PD-L1 및/또는 PD1과 PD-L2 사이의 상호작용; c) CTLA-4와 CD86 및/또는 CTLA-4와 CD80 사이의 상호작용; d) B7-H3 및/또는 B7-H4와 그의 각각의 리간드 사이의 상호작용; e) HVEM과 BTLA 사이의 상호작용; f) GAL9와 TIM3 사이의 상호작용; g) MHC 부류 I 또는 II와 LAG 3 사이의 상호작용; 및 h) MHC 부류 I 또는 II와 KIR 사이의 상호작용; i) OX40 (CD134)과 OX40L (CD252) 사이의 상호작용; j) CD40과 CD40L (CD154) 사이의 상호작용; k) 4-1 BB (CD137)와 4-1 BBL을 포함하는 리간드 사이의 상호작용; l) GITR과 GITRL을 포함하는 리간드 사이의 상호작용을 포함한다.

[0458] 따라서 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 면역 체크포인트 분자, 예컨대 CD20, CD27, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137 (4-1BB로도 공지됨), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2에 대한 억제제를 포함한다.

[0459] 본 발명의 목적을 위한 대표적인 체크포인트는 체크포인트 (b), 즉 PD1과 그의 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 어느 하나 사이의 상호작용이다. PD1은 이펙터 T 세포 상에서 발현된다. 어느 하나의 리간드와의 결속은 활성화를 하향조절하는 신호를 생성한다. 리간드는 일부 종양에 의해 발현된다. PD-L1은 특히 흑색종을 포함한 많은 고형 종양에 의해 발현된다. 따라서, 이들 종양은 T 세포 상의 억제 PD-1 수용체의 활성화를 통해 면역 매개 항종양 효과를 하향 조절할 수 있다. PD1과 그의 리간드 중 하나 또는 둘 다 사이의 상호작용을 차단함으로써, 면역 반응의 체크포인트를 제거하여 항종양 T 세포 반응을 증대시킬 수 있다. 따라서, PD1 및 그의 리간드는 본 발명의 방법에서 표적화될 수 있는 면역계 체크포인트의 성분의 예이다.

[0460] 본 발명의 목적을 위한 또 다른 체크포인트는 체크포인트 (c), 즉 T 세포 수용체 CTLA-4와 그의 리간드인 B7 단

백질 (B7-1 및 B7-2) 사이의 상호작용이다. CTLA-4는 통상적으로 초기 활성화 후에 T 세포 표면 상에서 상향조절되고, 리간드 결합은 추가/지속 활성화를 억제하는 신호를 생성한다. CTLA-4는 B7 단백질과의 결합에 대해, T 세포 표면 상에서 또한 발현되지만 활성화를 상향조절하는 수용체 CD28과 경쟁한다. 따라서, B7 단백질과의 CTLA-4 상호작용은 차단하지만 B7 단백질과의 CD28 상호작용은 차단하지 않음으로써, 면역 반응의 정상 체크 포인트 중 하나를 제거하여 증대된 항종양 T 세포 반응을 유도할 수 있다. 따라서, CTLA-4 및 그의 리간드는 본 발명의 방법에서 표적화될 수 있는 면역계 체크포인트의 성분의 예이다.

[0461] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, 및 CD137로부터 선택되는 자극 체크포인트 분자이다.

[0462] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, HM3, 및 VISTA로부터 선택되는 억제성 체크포인트 분자이다.

[0463] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 KIR 억제제, TIGIT 억제제, LAIR1 억제제, CD 160 억제제, 2B4 억제제 및 TGFR 베타 억제제로부터 선택되는 1종 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0464] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 전형적으로 소 유기 분자인 소분자 억제제 (SMI)인 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, IDO1의 억제제는 에파카도스타트 (INCB24360), 인독시모드, GDC-0919 (NLG919) 및 F001287을 포함한다. IDO1의 다른 억제제는 1-메틸트립토판 (1 MT)을 포함한다.

[0465] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 또한 "면역조정제"로 공지되어 있으며, 이는 대상체에게 투여되는 경우에 면역계 체크포인트의 작용을 차단 또는 억제하여 대상체에서 면역 이펙터 반응, 전형적으로 항종양 T 세포 이펙터 반응을 포함할 수 있는 T 세포 이펙터 반응의 상향조절을 일으키는 임의의 작용제를 포함한다.

[0466] 본 발명의 방법에 사용되는 면역조정제는 상기 기재된 임의의 면역계 체크포인트를 차단 또는 억제할 수 있다. 작용제는 상기 차단 또는 억제를 일으키는 항체 또는 임의의 다른 적합한 작용제일 수 있다. 따라서, 작용제는 일반적으로 상기 체크포인트의 억제제로서 지칭될 수 있다.

[0467] 본원에 사용된 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원 결합 단편 (즉, "항원-결합 부분") 또는 단일 쇄를 포함한다. 항체는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체일 수 있고, 임의의 적합한 방법에 의해 생산될 수 있다. 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, $F_d$ 단편, Fv 단편, dAb 단편, 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 단일 쇄 항체, 예컨대 scFv 및 중쇄 항체, 예컨대 VHH 및 낙타 항체가 또한 용어 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포괄되는 것으로 의도된다.

[0468] 특정 실시양태에서, 본 발명의 HPK1 억제제와 함께 사용되는 면역조정제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맙 (MDX-1106), 펨브롤리주맙 (머크 3475 또는 람브롤리주맙), 피딜리주맙 (CT-011), 티슬렐리주맙 (BGB-A317), 캄렐리주맙 (SHR-1210), 스파르탈리주맙 (PDR001) 또는 AMP-514 (MEDI0680)이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 모노클로날 항체는 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 항-PD1 항체는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 항 PD-1 항체는 캄렐리주맙 (SHR-1210)이다. 특정 실시양태에서, PD-1의 억제제는 AMP-224 (PD-1에 결합하는 PD-L2 $F_c$ 융합 단백질) 또는 AUNP-12 (항-PD-1 펩티드)이다.

[0470] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-L1 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 BMS-935559, BMS-936559 (MDX-1105), MEDI-4736 (두르발루맙), MPDL3280A (또한 RG7446으로 공지됨), YW243.55.S70 (HPAB-0381-WJ), 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI-4736이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 MEDI-4736, 및 MPDL3280A를 포함한다.

[0471] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙, 트레멜리무맙, 또는 WO2014/207063 (본원에 참조로 포함됨)에 개시된 임의의 항체이다. 다른 분자는 폴리펩티드, 또는 가용성 돌연변이체 CD86 폴리펩티드를 포함한다. 특정

실시양태에서, 항체는 이필루무맙이다.

[0472] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 본원에 기재된 조정제 중 2종 이상의 조합, 예컨대 2종 이상의 상이한 표적 (예를 들어, PD-1, PD-L1 및 PD-L2)을 표적화하는 조합이다. 예시적인 조합은 α-PD-1 및 α-PD-L1; α-CTLA-4, α-PD-L1, 및 α-CD20 등을 포함한다.

[0473] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 4-1 BB와 그의 리간드 사이의 상호작용을 차단 또는 억제하는 항체, 예컨대 우토밀루맙이다.

[0474] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 CSFIR의 억제제, 예를 들어 항-CSF1R 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CSF1R 항체는 IMC-CS4 또는 RG7155이다.

[0475] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 LAG3의 억제제, 예를 들어 항-LAG3 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525, IMP321 또는 GSK2831781이다.

[0476] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 GITR의 억제제, 예를 들어 항-GITR 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-GITR 항체는 TRX518, MK-4166, MK1248, BMS-986156, MEDI1873 또는 GWN323이다.

[0477] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 OX40의 억제제, 예를 들어 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 실시양태에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562, MEDI6469, MOXR0916, PF-04518600 또는 GSK3174998이다. 일부 실시양태에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.

[0478] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 TIM3의 억제제, 예를 들어 항-TIM3 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-TIM3 항체는 MBG-453이다.

[0479] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제제는 CD20의 억제제, 예를 들어 항-CD20 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙 또는 리툭시맙이다.

[0480] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 대사 효소 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대사 효소 억제제는 IDO1, TDO 또는 아르기나제의 억제제이다. IDO1 억제제의 예는 에파카도스타트 및 NGL919를 포함한다. 아르기나제 억제제의 예는 CB-1158이다.

[0481] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이중특이적 항체와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 항체의 도메인 중 하나는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 또는 TGF β 수용체를 표적화한다.

[0482] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 질환, 예컨대 암의 치료를 위한 1종 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 알킬화제, 프로테아솜 억제제, 코르티코스테로이드 또는 면역조정제이다. 알킬화제의 예는 벤다무스틴, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)™), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진 및 테모졸로미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 카르필조밉이다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손 (DEX)이다. 일부 실시양태에서, 면역조정제는 레날리도미드 (LEN) 또는 포말리도미드 (POM)이다.

[0483] 본 개시내용의 화합물은 추가로 암을 치료하는 다른 방법과 조합하여, 예를 들어 화학요법, 방사선조사 요법, 종양-표적화 요법, 아주반트 요법, 면역요법 또는 수술에 의해 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 시토카인 치료 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 모노클로날 항체, 입양 T 세포 전달, 종양용해 바이러스요법 및 면역조정 소분자, 예컨대 탈리도미드 또는 JAK1/2 억제제 등을 포함한다.

[0484] 본 발명의 화합물은 1종 이상의 항암 약물, 예컨대 화학요법제와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적인 화학요법제는 아바렐릭스, 아비라테론, 아파티닙, 아플리베르셉트, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 악시티닙, 아자시티딘, 베바시주맙, 벡사로텐, 바리시티닙, 비칼루타미드, 블레오마이신, 보르테좀비, 보르테조밉, 브리바닙, 부파를리십, 부술판 정맥내, 부술판 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세디라닙, 세툭시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 다코미티닙, 닥티노마이신, 달테파린 소듐, 다사티닙, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데시타빈, 데가렐릭스, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 데옥시코포르마이신, 덱스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드롤록사핀, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리

주맙, 엔잘루타미드, 에피도필로톡신, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루타미드, 풀베스트란트, 게피티닙, 겜시타빈, 겜투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티욱세탄,이다루비신, 이델라리십, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 나벨벤, 네시투무맙, 넬라라빈, 네라티닙, 닐로티닙, 닐루타미드, 노페투모맙, 오세렐린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맙, 파조파닙, 페가스파르가제, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 디소듐, 펜토스타틴, 필라랄리십, 피포브로만, 플리카마이신, 포나티닙, 프레드니손, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 레고라페닙, 렐록사핀, 리툭시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테가푸르, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 트립토렐린, 우라실 머스타드, 발루비신, 반데타닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트 중 임의의 것을 포함한다.

[0485] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4에 대한 항체 (예를 들어, 이필리무맙 또는 트레멜리무맙), 4-1BB, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10, TGF-β 등)에 대한 항체를 포함한다. 암 또는 감염, 예컨대 바이러스, 박테리아, 진균, 및 기생충 감염의 치료를 위해 본 개시내용의 화합물과 조합할 수 있는 PD-1 및/또는 PD-L1에 대한 항체의 예는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, MPDL3280A, MEDI-4736, 및 SHR-1210을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0486] 다른 항암제는 키나제 연관 세포 증식성 장애의 억제제를 포함한다. 이들 키나제는 오로라-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, 에프린 수용체 키나제, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk 및 SGK를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0487] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 차단하는 것, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 비롯한 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다. 본 개시내용의 화합물은 추가로 1종 이상의 항염증제, 스테로이드, 면역억제제 또는 치료 항체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0488] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 면역 이펙터 반응을 직접 자극하는 추가의 치료제, 예컨대 시토카인, 또는 종양 특이적 입양 전달된 T 세포 집단, 또는 종양 세포에 의해 발현된 단백질에 특이적인 항체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0489] 본원에 사용된 "면역 이펙터 반응을 직접 자극하는 작용제"는 임의의 적합한 작용제를 의미하지만, 전형적으로 시토카인 또는 케모카인 (또는 이들 중 어느 하나의 생산을 자극하는 작용제), 종양 특이적 입양 전달된 T 세포 집단, 또는 종양 세포에 의해 발현된 단백질에 특이적인 항체를 지칭한다.

[0490] 시토카인은 IFNα, IPNβ, IFNɣ 및 IFNA로부터 선택된 인터페론, 또는 인터류킨, 예컨대 IL-2일 수 있다. 케모카인은 CXCR3을 발현하는 T 세포를 유인하는, 예를 들어 CXCL9, 10, 및 11로부터 선택된 염증 매개체일 수 있다. 시토카인 또는 케모카인의 생산을 자극하는 작용제는 인간에게 투여하기에 적합한 아주반트일 수 있다. 한 예는 바실레 칼메테-게랭 (BCG)이며, 이는 전형적으로 방광암의 치료를 위해 방광내 (요도 카테터) 투여된다. 방광암에 대한 BCG의 전형적인 투여 요법은 6주 동안 1주에 1회이지만, 그의 긴 안전성 이력을 고려하면 또한 유지 관리로서 무기한으로 투여된다. BCG는 방광암에 대한 면역 반응을 자극하는 것으로 밝혀졌다. BCG는 또한 전형적으로 피내로 투여되는 경우, 특히 결장암에 대해 종양 항원을 포함하는 조성물 (즉, 암 백신)과 조합하여 아주반트로서 사용되어 왔다. 이러한 BCG의 사용 또한 본 발명에서 고려된다. 종양 특이적 입양 전달된 T 세포 집단은 개체에서 종양 특이적 T 세포 집단의 크기를 직접적으로 증가시키고, 임의의 적합한 수단에 의해 생성될 수 있다. 그러나, 전형적으로 이러한 프로세스는 환자로부터 채취된 종양 샘플로부터 종양 특이적 T 세포를 단리하는 단계, 및 종양-특이적 T 세포의 확장된 집단을 상기 환자에게 복귀시키기 전에 이러한 세포들을 선택적으로 배양하는 단계를 수반한다. 대안적으로, 종양 특이적 T 세포 집단은 T 세포 수용체 유전자좌의 유전자 조작, 이어서 변경된 세포의 확장에 의해 생산될 수 있다.

[0491] 종양 세포에 의해 발현된 단백질에 특이적인 항체는 전형적으로 종양 세포에 결합하고 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 통해 세포의 파괴를 촉진함으로써 면역 활성을 자극한다. 이러한 유형의 항체의 예는 항-CD20 항체, 예컨대 오파투무맙 또는 리툭시맙, 및 항-CD52 항체, 예컨대 알렘투주맙을 포함한다.

[0492] 따라서, 특정의 예시적인 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 A 또는 FK 506; mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 비올리무스-7 또는 비올리무스-9; 면역억제 특성을 갖는 아스코마이신, 예를 들어 ABT-281, ASM981; 코르티코스테로이드; 시클로포스파미드; 아자티오프렌; 메토트렉세이트; 레플루노미드; 미조리빈; 미코페놀산 또는 염; 미코페놀레이트 모페틸; IL-1β 억제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0493] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PI3 키나제 억제제인 공동-작용제와 조합된다.

[0494] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 BTK (브루톤 티로신 키나제)에 영향을 미치는 공동-작용제와 조합된다.

[0495] 종양성 질환의 치료를 위해 본 발명의 화합물은 B-세포 조정제, 예를 들어 리툭시맙, BTK 또는 Syk 억제제, PKC, PI3 키나제, PDK, PIM, JAK 및 mTOR의 억제제, 및 BH3 모방체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0496] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또 다른 면역원성 작용제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원 (재조합 단백질, 펩티드 및 탄수화물 분자 포함), 세포, 및 면역 자극 시토카인을 코딩하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합할 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 흑색종 항원의 펩티드, 예컨대 gp100, MAGE 항원, Trp-2, MARTI 및/또는 티로시나제의 펩티드, 또는 시토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.

[0497] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 또한 암의 치료를 위한 백신접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현하도록 형질도입된다. 일부 실시양태에서, 종양 백신은 인간 암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스 (HPV), 간염 바이러스 (HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스 (KHSV)로부터의 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 종양 특이적 항원, 예컨대 종양 조직 자체로부터 단리된 열 쇼크 단백질과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 수지상 세포 면역화와 조합하여 강력한 항종양 반응을 활성화시킬 수 있다.

[0498] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 Fe α 또는 Fe γ 수용체-발현 이펙터 세포를 종양 세포로 표적화하는 이중특이적 마크로시클릭 펩티드와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 숙주 면역 반응성을 활성화시키는 마크로시클릭 펩티드와 조합할 수 있다.

[0499] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 조혈 기원의 다양한 종양의 치료를 위해 골수 이식과 조합하여 사용될 수 있다.

[0500] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다. 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-10652; 엠트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (또한 베타-L-D4C로 불리며, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티덴으로도 명명됨); DAPD ((-)-베타-D-2,6-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 로데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온); 및 (+)-칼라놀리드 A(NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이숨 프로젝트 번호 11607을 포함한다.

[0501] 본 발명의 방법에 사용되는 많은 추가의 치료제는 정맥내, 복강내 또는 데포 투여를 필요로 하는 생물제제일 수 있는 것으로 인지될 것이다. 추가 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여되고, 추가의 치료제는 비경구로, 예를 들어 정맥내로, 복강내로 또는 데포로서 투여된다.

[0502] 본원에 기재된 임의의 조합 요법에서, 1종 초과의 제약 작용제가 환자에게 투여되는 경우, 이들은 동시에, 개별적으로, 순차적으로, 또는 조합하여 (예를 들어, 2종 초과의 작용제의 경우) 투여될 수 있다.

[0503] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 본 발명의 화합물, 예컨대 대상 화합물 또는 그의 임의의 하위군, 및 적어도 1종의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다.

조합 제제로서 제공되는 생성물은 동일한 제약 조성물 중에 본 발명의 화합물 또는 그의 임의의 하위군, 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트 형태로 대상 화합물 또는 그의 임의의 하위군, 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0504] 한 실시양태에서, 본 발명은 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 이들 중 적어도 1종은 대상 화합물을 함유하고, 또 다른 것은 본원에 논의된 제2 치료제를 함유한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다. 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구 투여를 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 돕기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0505] 6. 화합물 스크리닝 / 검정 방법

[0506] 본 발명의 화합물은 HPK1의 키나제 활성을 억제하며, 상기 키나제 활성은 수많은 생화학적 검정, 예컨대 실시예 1에 기재된 검정을 이용하여 직접 검정될 수 있다. 임의의 화합물의 IC50 값은 억제제 농도의 범위에 걸쳐 그에 따라 결정될 수 있다. 또한, 화합물의 억제 효과는 또한 TCR 및 CD28 자극 후 T 세포에 의한 시토카인 분비에 대한 화합물의 효과를 측정하기 위해 생물학적 검정을 사용하여 평가될 수 있다.

[0507] 예를 들어, 실시예 5는 범 T 세포의 자극 시 IL-2 & IFN-γ 방출에 대한 HPK1 억제제의 효과를 측정하기 위한 이러한 기능적 검정을 기재한다. 분비된 IL-2 & IFN-γ는 표준 ELISA 검정에 의해 측정/정량화될 수 있다. 간략하게, 상업적으로 입수가능한 키트, 예컨대 MACS (밀테닐 바이오텍(Miltenyl Biotec)) 범 T 단리 키트 (Cat. No. 130-096-535)를 사용하여 말초 혈액 (PB) 단핵 세포 (MNC), 또는 PBMC로부터 범 T 세포를 단리할 수 있다. 1차 인간 범-T 세포는 CD4 및 CD8 T 세포 뿐만 아니라 일부 감마/델타 T 세포 하위세트를 포함한다. 범-T 세포는 칼럼의 사용 없이 음성 면역자기 분리 기술을 사용하여 단리될 수 있다.

[0508] 단리된 범-T 세포를 96-웰 플레이트에 100,000개 세포/웰로 분배하고, 고정된 항-CD3 항체 및 가용성 항-CD28 항체, 또는 양성 대조군으로서의 PMA/이오노마이신 (또는 음성 대조군으로서의 배양 배지)으로 자극할 수 있다. 상이한 농도의 시험 화합물을 세포에 첨가하여 TCR-자극/CD28 공동-자극 후 시토카인 분비에 대한 화합물 효과를 평가할 수 있다. 자극된 세포를 2일 더 인큐베이션한 후, ELISA 검정 및 IL-2 및 IFN-γ의 정량화를 위해 상청액 (범-T 세포에 의해 분비된 시토카인을 함유함)을 각각의 웰로부터 수집하였다.

[0509] 추가의 검정은 또한 HPK1을 억제하는 임의의 HPK1 억제제의 능력을 평가하거나, 또는 HPK1 억제 활성을 보유하는 화합물을 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0510] 예를 들어, 한 검정에서, HPK1 키나제 활성의 억제는 하기와 같이 기재된 Treg 검정 (조절 T-세포 증식 검정)을 사용하여 검정될 수 있다. 구체적으로, 1차 $CD4^+/CD25^-$ T-세포 및 $CD4^+/CD25^+$ 조절 T-세포를 적합한 키트, 예컨대 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific) (Cat. No. 11363D)으로부터의 것을 사용하여 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 단리한다. $CD4^+/CD25^-$ T-세포를 판매업체에 의해 제공된 프로토콜에 따라 CFSE (써모 피셔 사이언티픽, C34554)로 표지하였다. CFSE 표지된 T-세포 및 $CD4^+/CD25^+$ 조절 T-세포를 RPMI-1640 배지 중에 1 x $10^6$개 세포/mL의 농도로 재현탁시켰다. 100 μL의 CFSE-표지된 T-세포를 50 μL의 $CD4^+/CD25^+$ 조절 T-세포와 혼합하거나 혼합하지 않고, 5 μL의 항-CD3/CD28 비드 (써모 피셔 사이언티픽, 11132D) 및 50 μL의 RPMI-1640 배지에 희석된 다양한 농도의 화합물로 처리하였다. 혼합된 세포 집단을 5일 동안 배양하고 (37 ℃, 5% $CO_2$), CFSE-표지된 T-세포의 증식을 제5일에 FITC 채널을 사용하여 BD LSR포르테사 X-20에 의해 분석하였다. 대상 화합물에 의한 HPK1의 억제는 Treg 기능을 증진시키고, CFSE 표지된 1차 $CD4^+/CD25^-$T-세포의 증식을 억제할 것으로 예상된다.

[0511] 또 다른 예에서, HPK1 키나제 활성의 억제는 하기와 같이 기재된 p-SLP-76 S376 HTRF 검정 (시스바이오)을 사용하여 검정될 수 있다. 이러한 HTRF 세포-기반 검정은 HPK1에 의해 세린 376 상에서 인산화된 SLP-76의 신속한 정량적 검출을 가능하게 한다. 포스포-SLP-76은 주요 신호전달 복합체가 구축되는 스캐폴드를 생성하며, T-림프구 활성화의 마커이다. 제조업체에 따르면, 포스포-SLP-76 (Ser376) 검정은 2개의 표지된 항체를 사용한다: 하나는 공여 형광단을 갖고, 다른 하나는 수용자를 갖는다. 제1 항체는 SLP-76 상의 인산화 S376 모티프에 대한 결합에 특이적이고, 제2 항체는 그의 인산화 상태와 무관하게 SLP-76을 인식하는 그의 능력에 특이적이다.

단백질 인산화는 표지된 항체 둘 다를 포함하는 면역-복합체 형성을 가능하게 하고, 이는 공여 형광단을 수용자에 근접하게 가져와 FRET 신호를 생성한다. 그의 강도는 샘플에 존재하는 인산화 단백질의 농도에 정비례하고, 비-세척 검정 포맷 하에 단백질의 인산화 상태를 평가하는 수단을 제공한다.

[0512] 간략하게, Jurkat 세포 (10% FBS를 함유하는 RPMI1640 배지에서 배양됨)를 수집하고, 원심분리한 후, 적절한 배지에서 3 x $10^6$개 세포/mL로 재현탁시킨다. 이어서, Jurkat 세포 (35 μL)를 384-웰 플레이트의 각 웰에 분배하였다. 시험 화합물을 40배 희석을 위해 세포 배양 배지로 희석하였다 (39 μL 세포 배양 배지를 1 μL의 화합물에 첨가함). 웰 플레이트 내의 Jurkat 세포를 다양한 농도의 시험 화합물로 처리하고 (5 μL 희석된 화합물을 35 μL Jurkat 세포에 첨가하고, 1:3 희석과 함께 3 μM로부터 출발함), 37℃, 5% $CO_2$에서 1시간 동안 처리한 다음, 항-CD3 (5 μg/ml, OKT3 클론)으로 30분 동안 처리하여 TCR 및 HPK1을 활성화시켰다. 4x용해 완충제 (LB)를 함유하는 (p-SLP76 ser376HTRF 키트로부터의) 100x 차단 시약의 1:25 희석물을 제조하고, 차단 시약을 함유하는 4xLB 완충제 15 μL를 각 웰에 첨가하고, 부드럽게 진탕시키면서 실온에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 세포 용해물 (16 μL)을 그라이너 백색 플레이트에 첨가하고, p-SLP76 Ser376 HTRF 시약 (2 μL 공여자, 2 μL 수용자)으로 처리하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 균질 시간 분해 형광 (HTRF)을 다음날 페라스타 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. IC50 측정은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.0 소프트웨어를 사용하여 퍼센트 억제의 곡선 대 억제제 농도의 로그를 피팅함으로써 수행하였다.

[0513] 상기 기재된 임의의 검정은 대규모 또는 고처리량 스크리닝 (HTS)을 위해 규모 확대될 수 있다. 상기 기재된 임의의 검정을 이용하여, 대상 화합물의 IC50 값을 측정할 수 있다.

[0514] 7. 제약 조성물

[0515] 본 발명은 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0516] "제약상 허용되는 부형제" 및 "제약상 허용되는 담체"는 활성제의 제제화 및/또는 대상체로의 투여 및/또는 대상체에 의한 흡수를 돕는 물질을 지칭하고, 대상체에 대한 유의한 독성학적 유해 효과를 유발하지 않으면서 본 개시내용의 조성물에 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 및 부형제의 비제한적 예는 물, NaCl, 생리 염수 용액, 락테이트화 링거액, 정상 수크로스, 정상 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅, 감미제, 향미제, 염 용액 (예컨대, 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘 및 착색제 등을 포함한다. 이러한 제제는 멸균될 수 있고, 원하는 경우, 본원에 제공된 화합물과 유해하게 반응하지 않거나 또는 그의 활성을 방해하지 않는 보조제, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다른 제약 담체 및 부형제가 개시된 화합물과 함께 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다.

[0517] 이들 조성물은 임의로 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 그를 필요로 하는 환자에게 1종 이상의 다른 치료 요법 (예를 들어, 글리벡 또는 다른 키나제 억제제, 인터페론, 골수이식, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 비스포스포네이트, 탈리도미드, 암 백신, 호르몬 요법, 항체, 방사선 등)의 투여와 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물과 함께 공동 투여하거나 그와 함께 제약 조성물에 포함시키기 위한 추가의 치료제는 또 다른 1종 이상의 항암제일 수 있다.

[0518] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 제약상 허용되는 담체와 함께 본 발명의 화합물을 포함하며, 이는 본원에 사용된 바와 같이, 목적하는 특정한 투여 형태에 적합한 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975)]은 제약 조성물을 제제화하는데 사용되는 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상적인 담체 매질이, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 또는 달리 제약 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 그의 사용은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 제약상 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일; 홍화 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨

대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원-무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충제 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 상용성 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼퓸제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0519] 8. 제제

[0520] 본 발명은 또한 본 발명의 활성 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트(본원에서 집합적으로 "담체" 물질로 지칭됨), 및 원하는 경우에 다른 활성 성분과 함께 포함하는 조성물 부류를 포괄한다.

[0521] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 암, 특히 본원에 기재된 암을 치료하기 위한 제약 제제를 제공한다.

[0522] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 제약 제제를 제공한다.

[0523] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 국소로, 직장으로, 경폐로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해, 또는 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 경피로, 안와내로, 척수강내로, 뇌실내로, 종양내로, 비강내로, 흉골내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 및 주입 기술에 의해 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다.

[0524] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한 c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에 d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다. 정제는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 또한 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.

[0525] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키고, 이로써 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0526] 특정의 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 유리하게는 지방 에멀젼 또는 현탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료상 가치있는 물질을 또한 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되고, 약 0.1-75%, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다. 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 보조하기 위해 흡수 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께

함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 붕대 형태이다.

[0527] 예를 들어 피부 및 눈에 대한 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 겔, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부 적용, 예를 들어 피부암의 치료, 예를 들어 선 크림, 로션, 스프레이 등에서의 예방적 사용에 적절할 것이다. 따라서, 이들은 관련 기술분야에 널리 공지된 국소 (화장품 포함) 제제에 사용하기에 특히 적합하다. 이는 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0528] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이들은 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제의 사용 하에 또는 사용 없이 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제공물의 형태로 간편하게 전달될 수 있다.

[0529] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하며, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0530] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0531] 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0532] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 비롯한 환자에게 투여하기 위한 의약제를 제조하기 위해 약제학의 통상적인 방법에 따라 가공될 수 있다.

[0533] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 대상체의 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다. 이전에 언급된 바와 같이, 1일 용량은 1회 투여로 제공될 수 있거나, 또는 2, 3, 4회 또는 그 초과의 투여로 분할될 수 있다.

[0534] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 지시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트, 부형제 또는 담체와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액으로 제공될 수 있는 바와 같은 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0535] 피부 상태의 경우, 본 발명의 화합물의 국소 제제를 환부에 1일 2 내지 4회 적용하는 것이 바람직할 수 있다. 국소 투여에 적합한 제제는 피부를 통한 침투에 적합한 액체 또는 반-액체 제제 (예를 들어, 도찰제, 로션, 연고, 크림 또는 페이스트) 및 눈, 귀 또는 코로의 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여의 경우, 활성 성분은 제제의 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 1 중량% 내지 2 중량%를 차지할 수 있지만, 제제의 10% w/w만큼, 그러나 바람직하게는 5% w/w 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 내지 1%를 차지할 수 있다.

[0536] 본 발명의 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 경피 투여는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 어느 경우든, 활성제는 저장소 또는 마이크로캡슐로부터 막을 통해 수용자의 피부 또는 점막과 접촉하고 있는 활성제 투과성 접착제로 연속적으로 전달된다. 활성제가 피부를 통해 흡수되는 경우, 활성제의 제어되고 미리 결정된 흐름이 수용자에게 투여된다. 마이크로캡슐의 경우, 캡슐화제는 또한 막으로서 기능할 수 있다. 본 발명의 에멀젼의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다.

[0537] 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼

합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들)의 존재 또는 부재 하의 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 오일 및 지방과 함께 왁스는 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈 60, 스팬 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0538] 제제화에 적합한 오일 또는 지방의 선택은, 제약 에멀젼 제제에 사용될 수 있는 대부분의 오일 중 활성 화합물의 용해도가 매우 낮기 때문에 원하는 화장품 특성을 달성하는지의 여부를 기초로 한다. 따라서, 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 피하기 위해 적합한 점조도를 갖는 비-유지성, 비-착색성 및 세척가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0539] 다르게는, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일이 사용될 수 있다.

[0540] 눈으로의 국소 투여에 적합한 제제는 또한 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매 중에 용해 또는 현탁된 점안제를 포함한다.

[0541] 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.

[0542] 비경구 투여용 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여용 제제에서의 사용을 위해 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식은 제약 업계에 널리 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 덱스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉, 캅티솔), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와 함께 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0543] 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0544] 폐 투여의 경우, 제약 조성물은 에어로졸의 형태로 또는 건조 분말 에어로졸을 포함하는 흡입기로 투여될 수 있다.

[0545] 약물의 직장 투여용 좌제는 약물을 적합한 비자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 이는 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할 것이다.

[0546] 제약 조성물은 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나 통상의 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가로 장용 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 퍼퓸제를 포함할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기재된 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 키나제 억제제 (소분자, 폴리펩티드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 항염증제, 항진균제, 항생제 또는 항혈관 과다증식 화합물로부터 선택되는 추가의 작용제; 및 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.

[0547] 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다. 이러한 조성물은, 예를 들어 키나제 억제제 (소분자, 폴리펩티드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 항염증제, 항진균제, 항생제 또는 항혈관 과다증식 화합물을 포함

한 1종 이상의 추가의 치료제를 임의로 포함할 수 있다.

[0548] 용어 "제약상 허용되는 담체 또는 아주반트"는 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있고, 그의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료량의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여되는 경우에 비독성인 담체 또는 아주반트를 지칭한다. 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기 유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-아토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로덱스트린, 예컨대 u-, P-, 및 y-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린 (2 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린 포함), 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0549] 제약 조성물은 캡슐, 정제, 에멀젼 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 에멀젼이 경구로 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및/또는 현탁화제와 조합된 유성 상에 현탁 또는 용해될 수 있다.

[0550] 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다. 제약 조성물은 리포솜 또는 마이크로캡슐화 기술을 이용하는 제제를 포함할 수 있으며, 그의 다양한 예는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0551] 제약 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있으며, 그의 예는 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0552] 9. 치료 키트

[0553] 본 발명의 한 측면은 본 발명에 따른 방법 또는 용도를 편리하고 효과적으로 수행하기 위한 키트에 관한 것이다. 일반적으로, 제약 팩 또는 키트는 본 발명의 제약 조성물의 하나 이상의 성분으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 특히 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투여량을 포함하고, 또한 그의 의도된 사용 순서로 배향된 투여량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 원하는 경우, 기억 보조물은, 예를 들어 숫자, 문자 또는 다른 표시의 형태로, 또는 투여량이 투여될 수 있는 치료 스케줄에서 날짜를 지정하는 캘린더 삽입물과 함께 제공될 수 있다. 제약 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 안내문이 이러한 용기(들)와 임의로 연합될 수 있으며, 상기 안내문은 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 승인을 반영한다.

[0554] 하기 대표적인 실시예는 그의 다양한 실시양태 및 그의 등가물에서 본 발명의 실시에 적합화될 수 있는 중요한 추가의 정보, 예시 및 지침을 함유한다. 이들 실시예는 본 발명의 예시를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으며 그러한 것으로 해석되지 않아야 한다. 실제로, 본원에 제시되고 기재된 것들에 추가로 본 발명의 다양한 변형, 및 그의 많은 추가 실시양태는 하기 실시예 및 본원에 인용된 과학 및 특허 문헌에 대한 참조를 포함하여 본 문헌의 검토 시 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다.

[0555] 인용된 참고문헌의 내용은 최신 기술을 예시하는 것을 돕기 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0556] 또한, 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라 확인된다. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 ["Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999] 및 ["Organic Chemistry," Morrison & Boyd (3d Ed)]에 기재되어 있으며, 이들 둘 다의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0557] 10. 합성 반응식

[0558] 본 발명의 화합물은 관련 기술분야에 인지된 기술 및 절차에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 하기 제시된 반응식, 방법 및 실시예에 제시된 바와 같이 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 반응식에서의 개별 단계가 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 달라질 수 있음을 알 것이다. 시약 및 출발 물질은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 입수 가능하다. 모든 치환기는 달리 명시되지 않는 한 이전에 정의된 바와 같다.

[0559] <실시예>

[0560] 하기는 본 명세서에서 사용된 약어 및 그의 의미이다:

[0561] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0562] DCM: 디클로로메탄

[0563] ACN: 아세토니트릴

[0564] THF: 테트라히드로푸란

[0565] DMSO: 디메틸 술폭시드

[0566] MeOH: 메탄올

[0567] EtOH: 에탄올

[0568] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0569] DMA: N,N-디메틸아세트아미드

[0570] DMF DMA: N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈

[0571] NCS: N-클로로숙신이미드

[0572] NBS: N-브로모숙신이미드

[0573] NIS: N-아이오도숙신이미드

[0574] Pd-C: 탄소상 팔라듐

[0575] LDA: 리튬 디이소프로필아미드

[0576] TFA: 트리플루오로아세트산

[0577] PTSA: p-톨루엔 술폰산

[0578] DIBAL-H: 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[0579] LAH: 수소화알루미늄리튬

[0580] Py: 피리딘

[0581] DPPA: 디페닐포스포릴 아지드

[0582] CDI: 1,1-카르보닐 디이미다졸

[0583] TEA: 트리에틸아민

[0584] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0585] DMAP: 4-(디메틸아미노)피리딘

[0586] EDCI: N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸 카르보디이미드 히드로클로라이드

[0587] HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트

[0588] HOBT: 1-히드록시벤조트리아졸

[0589] TfOH: 트리플루오로메탄 술폰산

[0590] dppf: 1,1-페로센디일-비스(디페닐포스핀)

[0591] DAST: (디에틸아미노)황 트리플루오라이드

[0592] Pd2(dba)3: 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0)

[0593] Boc: tert-부톡시카르보닐

[0594] Ac: 아세틸

[0595] TMSI: 트리메틸 실릴 아이오다이드

[0596] TBAI: 테트라부틸암모늄 아이오다이드

[0597] $PPh_3$: 트리페닐 포스핀

[0598] dba: 디벤질리덴아세톤

[0599] BINAP: 2,2'-비스(디페닐 포스피노)-1,1'-비나프틸

[0600] MsCl: 메탄 술포닐 클로라이드

[0601] TsCl: 톨루엔 술포닐 클로라이드

[0602] DMAP: 4-디메틸 아미노피리딘

[0603] LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸 실릴)아미드

[0604] NaHMDS: 나트륨 비스(트리메틸 실릴)아미드

[0605] DMS: 디메틸 술피드

[0606] DME: 디메톡시에탄

[0607] DCE: 디클로로에탄

[0608] NMR: 핵 자기 공명

[0609] LC-MS: 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법

[0610] ESI-MS: 전기 분무 이온화 질량 분광측정법

[0611] GCMS: 기체 크로마토그래피 질량 분광측정법

[0612] TLC: 박층 크로마토그래피

[0613] TCR: T 세포 수용체

[0614] BCR: B 세포 수용체

[0615] CARD: 카스파제 활성화 및 동원 도메인

[0616] mM: 밀리몰

[0617] μM: 마이크로몰

[0618] mL: 마이크로리터

[0619] ng: 나노그램

[0620] nM: 나노몰

[0621] nm: 나노미터

[0622] $IC_{50}$: 반수 최대 억제 농도

[0623] OD: 광학 밀도

[0624] A. 생물학적 실시예

[0625] 생물학 실시예 1 HPK1 생화학적 검정

[0626] 본 실시예는 ADP-글로(ADP-GLO)™ 키나제 검정을 사용하여 HPK1 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를 측정하였다.

[0627] ADP-글로™ 키나제 검정 (프로메가 코포레이션, 위스콘신주 매디슨)은 키나제 반응으로부터 형성된 ADP를 측정한다. 제조업체에 따르면, 키나제 검정에서 형성된 ADP는 먼저 ATP로 전환되고, 이는 이어서 루시페라제 반응에서 광을 생성하는데 사용된다. 생성된 발광은 키나제 활성과 상관관계가 있다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0628] 물질 및 장비

[0629] 1. 시약:

[0630]

| *시약* | *판매업체* | *판매업체 카탈로그* |
|---|---|---|
| HPK-1 | 시그날 켐 | M23-11G-10 |
| MBP | 시그날 켐 | M42-51N |
| ATP | ADP-Glo 키나제 키트로부터 | - |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀테니 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | D0632 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | 208337 |
| 트리즈마 염기 | 시그마 | T1503 |

[0631] 2. 장비 및 공급처:

[0632]

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 96-V 바닥 웰 플레이트 | 그라이너 | 651201 |
| 384-웰 플레이트 | 그라이너 | 6007290 |
| LDV 플레이트 | 랩사이트 | LP0200 |
| 브라보 | 애질런트 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 브라보 10 μL 팁 | 악시겐 | VT-384-10 uL-R |
| 브라보 30 μL 팁 | 악시겐 | VT-384-31 uL-R |
| 수동 단일 채널 피펫 | 라이닌 | - |
| 다중채널 전자 피펫 | 써모/라이닌 | - |

[0633] 3. 플레이트 설정

[0634] 10 μM (최고 농도)에서 0.508 nM (최저 농도)로의 화합물의 연속 3배 희석. 양성 대조군은 10 μM 참조물질 + 효소 + 기질이다. 음성 대조군은 1% DMSO + 효소 + 기질이다.

[0635] 4. 절차

[0636] 1. 완충제 제조

[0637] 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 μM DTT

[0638] 완충제 스톡

| 1 M 트리스, PH7.5, 121.14 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 6.057 g 첨가, PH를 7.5로 조정 |

| 1 M $MgCl_2$, 95.21 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 4.7605 g 첨가 |

[0639]

[0640] 20 mL 1 M 트리스 및 10 mL 1 M $MgCl_2$를 470 mL $ddH_2O$에 첨가하여 완충제 스톡을 얻고, RT에서 비축하였다.

[0641] 2. 새로운 1* 검정 완충제의 제조

| 시약 | [스톡] | [최종] | 배수 | 첨가 (mL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 0.015 |
| BSA (mg/mL) | 100 | 0.1 | 1000 | 0.003 |
| 완충제 스톡 | | | | 3 |

[0642]

[0643] 3. 화합물 제조

[0644] 1) 10 μL의 10 mM 각각의 화합물 스톡을 90 μL의 DMSO와 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였다.

[0645] 2) 이어서, 화합물을 BRAVO에 의해 10가지 용량에 대해 3배 희석하였다 (5 μL 내지 10 μL 희석). 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0646] 3) 100 nL의 각각의 희석된 화합물 샘플을 ECHO에 의해 384-웰 플레이트 (코닝-4512)로 옮겼다.

[0647] 4) 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0648] 4. 2x ATP-MBP 혼합물의 제조:

[0649] 키나제 완충제 중 20 μM ATP, 0.2 μg/μL MBP (최종 농도: 10 μM ATP, 0.1 μg/μL MBP)

| 시약 | [스톡] | [작업] | [최종] | 배수 | 첨가 (μL) | 검정 완충제 (μL) | 총 (μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATP (μM) | 10,000 | 20 | 10 | 500 | 0.2 | 79.8 | 100 |
| MBP (μg/μL) | 1 | 0.2 | 0.1 | 5 | 20.00 | | |

[0650]

[0651] 5. 검정 완충제를 사용한 2x HPK1 작업 용액의 제조.

[0652] HPK1 최종 농도는 0.6 ng/μL였다. 높은 효력을 갖는 화합물의 경우, 보다 낮은 농도의 HPK1을 사용하였다 (0.26 ng/μL-0.065 ng/μL).

[0653] 6. 5 μL/웰의 2x HPK1 작업 용액을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0654] 7. 5 μL/웰의 2x ATP-기질을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0655] 8. 25℃에서 1시간 (또는 높은 효력을 갖는 화합물의 경우 6시간) 동안 인큐베이션하였다.

[0656] 9. 5 μL/웰 ADP-GLO™ 시약을 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0657] 10. 10 μL의 키나제 검출 시약을 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0658] 11. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-CTG) 상에서 기록하였다.

[0659] 5. 데이터 분석

[0660] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 고 및 저 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 고 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 어떠한 화합물도 함유하지 않고 오히려 DMSO (최종 농도 = 0.5%)를 함유하는 저 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0661] 생물학 실시예 2 PKC-세타 생화학적 검정

[0662] 본 실시예는 ADP-글로™ 키나제 검정을 사용하여 PKC-세타 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를 측정하였다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0663] 물질 및 장비

[0664] 1. 시약:

[0665]

| *설명* | *판매업체* | *카탈로그* |
|---|---|---|
| PKC 세타 | 시그날 켐 | P74-10G-10 |
| PKC타이드 | 시그날 켐 | P15-58-1MG |
| ATP | ADP-Glo 키나제 키트로부터 | - |
| PKC 지질 활성화제 (10×, 500 µL) | 시그날 켐 | L51-39-500 |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀테니 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | D0632 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | 208337 |
| 트리즈마 염기 | 시그마 | T1503 |

[0666] 2. 장비 및 공급처:

[0667]

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 96-V 바닥 웰 플레이트 | 그라이너 | 651201 |
| 384-웰 플레이트 | 코닝 | 4512 |
| LDV 플레이트 | 랩사이트 | LP0200 |
| 브라보 | 애질런트 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 브라보 10 µL 팁 | 악시겐 | VT-384-10 uL-R |
| 브라보 30 µL 팁 | 악시겐 | VT-384-31 uL-R |
| 수동 단일 채널 피펫 | 라이닌 | - |
| 다중채널 전자 피펫 | 씨모/라이닌 | - |

[0668] 3. 플레이트 설정

[0669] 10 µM (최고 농도)에서 0.508 nM (최저 농도)로의 화합물의 연속 3배 희석. 양성 대조군은 10 µM 참조물질 + 효소 + 기질이다. 음성 대조군은 1% DMSO + 효소 + 기질이다.

[0670] 4. 절차

[0671] 1. 완충제 제조

[0672] 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 µM DTT

[0673] 완충제 스톡

[0674]

| 1 M 트리스, PH7.5, 121.14 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 6.057 g 첨가, PH를 7.5로 조정 |

| 1 M $MgCl_2$, 95.21 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 4.7605 g 첨가 |

[0675] 20 mL 1 M 트리스 및 10 mL 1 M $MgCl_2$를 470 mL $ddH_2O$에 첨가하여 완충제 스톡을 얻고, RT에서 비축하였다.

[0676] 2. 새로운 1* 검정 완충제의 제조

| 시약 | [스톡] | [최종] | 배수 | 첨가 (mL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 0.015 |
| BSA (mg/ml) | 100 | 0.1 | 1000 | 0.003 |
| PKC 지질 활성화제 | 10 | 1 | 10 | 0.3 |
| 완충제 스톡 | | | | 3 |

[0677]

[0678] 3. 화합물 제조

[0679] 1) 10 μL의 10 mM 각각의 화합물 스톡을 90 μL의 DMSO와 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였다.

[0680] 2) 이어서, 화합물을 BRAVO에 의해 10가지 용량에 대해 3배 희석하였다 (5 μL 내지 10 μL 희석). 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0681] 3) 50 nL의 각각의 희석된 화합물 샘플을 ECHO에 의해 384-웰 플레이트 (코닝-4512)로 옮겼다.

[0682] 4) 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0683] 4. 키나제 완충제 중 2x 효소 작업 용액의 제조:

| 효소 | [스톡] | [작업] | [최종] | 배수 | 첨가 (μL) | 검정 완충제 (μL) | 총 (μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PKC 세타 (ng/μL) | 100 | 0.25 | 0.125 | 400.0 | 1.0 | 399.0 | 400 |

[0684]

[0685] 5. 2x ATP-서브 혼합물의 제조:

| 효소 | [스톡] | [작업] | [최종] | 배수 | 첨가 (μL) | 검정 완충제 (μL) | 총 (μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATP (μM) | 10,000 | 60 | 30 | 167 | 2.40 | 237.6 | 400 |
| PKC 타이드 (μg/μL) | 1 | 0.4 | 0.2 | 2.50 | 160.00 | | |

[0686]

[0687] 6. 2.5 μL/웰의 2x 효소 작업 용액을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0688] 7. 2.5 μL/웰의 2x ATP-기질을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0689] 8. 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0690] 9. 5 μL/웰 ADP-글로™ 시약을 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 1시간 후에 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0691] 10. 10 μL의 키나제 검출 시약을 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0692] 11. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-USL) 상에서 기록하였다.

[0693] 5. 데이터 분석

[0694] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 고 및 저 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 고 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 어떠한 화합물도 함유하지 않고 오히려 DMSO (최종 농도 = 0.5%)를 함유하는 저 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0695] 생물학 실시예 3 TBK1 생화학적 검정

[0696] 본 실시예는 ADP-글로™ 키나제 검정을 사용하여 TBK1 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를

측정하였다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0697] 물질 및 장비

[0698] 1. 시약:

| *설명* | *판매업체* | *카탈로그* |
|---|---|---|
| TBK1 | 시그날 켐 | T02-10G-10 |
| MBP | 시그날 켐 | M42-51N |
| ATP | ADP-Glo 키나제 키트로부터 | - |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀테니 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | D0632 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | 208337 |
| 트리즈마 염기 | 시그마 | T1503 |

[0699]

[0700] 2. 장비 및 공급처:

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 96-V 바닥 웰 플레이트 | 그라이너 | 651201 |
| 384-웰 플레이트 | 코닝 | 4512 |
| LDV 플레이트 | 랩사이트 | LP0200 |
| 브라보 | 애질런트 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 브라보 10 µL 팁 | 악시겐 | VT-384-10 uL-R |
| 브라보 30 µL 팁 | 악시겐 | VT-384-31 uL-R |
| 수동 단일 채널 피펫 | 라이닌 | - |
| 다중채널 전자 피펫 | 써모/라이닌 | - |

[0701]

[0702] 3. 플레이트 설정

[0703] 상기를 참조한다.

[0704] 4. 절차

[0705] 1. 완충제 제조

[0706] 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 µM DTT

[0707] 완충제 스톡

| 1 M 트리스, PH7.5, 121.14 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 6.057 g 첨가, PH를 7.5로 조정 |

| 1 M $MgCl_2$, 95.21 g/mol |
|---|
| 50 mL $H_2O$에 4.7605 g 첨가 |

[0708]

[0709] 20 mL 1 M 트리스 및 10 mL 1 M $MgCl_2$를 470 mL $ddH_2O$에 첨가하여 완충제 스톡을 얻고, RT (실온)에서 비축하였다.

[0710] 2. 새로운 1* 검정 완충제의 제조

| 시약 | [스톡] | [최종] | 배수 | 첨가(mL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 0.015 |
| BSA (mg/ml) | 100 | 0.1 | 1000 | 0.003 |
| 완충제 스톡 | | | | 3 |

[0711]

[0712] 3. 화합물 제조

[0713] 1) 10 μL의 10 mM 각각의 화합물 스톡을 90 μL의 DMSO와 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였다.

[0714] 2) 이어서, 화합물을 BRAVO에 의해 10가지 용량에 대해 3배 희석하였다 (5 μL 내지 10 μL 희석). 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0715] 3) 50 nL의 각각의 희석된 화합물 샘플을 ECHO에 의해 384-웰 플레이트 (코닝-4512)로 옮겼다.

[0716] 4) 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0717] 4. 키나제 완충제 중 2x 효소 작업 용액의 제조:

| 효소 | [스톡] | [작업] | [최종] | 배수 | 첨가 (μL) | 검정 완충제 (μL) | 총 (μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TBK1 (ng/μL) | 100 | 1.6 | 0.8 | 62.5 | 6.4000 | 393.6 | 400 |

[0718]

[0719] 5. 2x ATP-서브 혼합물의 제조:

| 시약 | [스톡] | [작업] | [최종] | 배수 | 첨가 (μL) | 검정 완충제 (μL) | 총 (μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ATP (μM) | 10,000 | 50 | 25 | 200 | 2.00 | 318.0 | 400 |
| MBP (μg/μL) | 1 | 0.2 | 0.1 | 5 | 80.00 | | |

[0720]

[0721] 6. 2.5 μL/웰의 2x 효소 작업 용액을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0722] 7. 2.5 μL/웰의 2x ATP-기질을 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0723] 8. 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0724] 9. 5 μL/웰 ADP-글로™ 시약을 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 1시간 후에 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0725] 10. 10 μL의 키나제 검출 시약을 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0726] 11. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-USL) 상에서 기록하였다.

[0727] 5. 데이터 분석

[0728] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 고 및 저 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 고 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 어떠한 화합물도 함유하지 않고 오히려 DMSO (최종 농도 = 0.5%)를 함유하는 저 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0729] 생물학 실시예 4 JAK3 생화학적 검정

[0730] 본 실시예는 JAK3 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를 측정하기 위해 ADP-글로™ 키나제 검정을 사용하였다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0731] 물질 및 장비

[0732] 1. 시약:

| *설명* | *판매업체* | *카탈로그* |
|---|---|---|
| JAK3 | 써모 피셔 | PV3855 |
| 폴리(E4Y1) | 시그날 켐 | P61-58 |
| 초순수 ATP | 프로메가 | ADP-GLO™ 키나제 키트로부터 |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀테니 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | 3483-12-3 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | M1028 |
| 트리스-염기 | 시그마 | T1503 |

[0733]

[0734] 2. 장비 및 공급처:

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 에코 검증 384-웰 저 불용 부피 마이크로플레이트 | 퍼킨엘머 | LP0200 |
| 검정 플레이트, 코닝® 384 웰 마이크로플레이트, 저 부피 | 코닝 | C4512 |
| 마이크로플레이트, 96 웰, PP, V-바닥 | 그라이너 | 651201 |
| 브라보 10 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-401 |
| 브라보 30 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-301 |
| 초음파 | 퍼킨엘머 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 브라보 | - | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 인큐베이터 | 시모 | SPX-60BSH-II |
| E1-클립 팁 다중-채널 전기 피펫 (1-30 µL) | 써모 피셔 | 4671030BT |

[0735]

[0736] 3. 절차

[0737] 1. JAK3 키나제 완충제를 제조하였다.

[0738] DTT 및 BSA를 완충제에 새로 첨가하였다 (최종 농도: 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 µM DTT).

| 시약 | [스톡] | [최종] | 배수 | 첨가 (µL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 15 |
| BSA (mg/ml) | 100 | 0.1 | 1,000 | 3 |
| 1× 키나제 완충제 | 1× | 1× | 1 | 2,982 |
| 총 | | | | 3,000 |

[0739]

[0740] 2. 화합물 제조

[0741] 시험 화합물에 대해: 5 µL의 10 mM 화합물 스톡을 45 µL DMSO에 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였다.

이어서, 화합물 용액을 10가지 용량에 대해 3배 연속 희석하였다. 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0742] 각각의 10가지 용량의 희석된 화합물 50 nL를 ECHO에 의해 384-웰 검정 플레이트 (코닝 #4512)에 첨가하였다.

[0743] 양성 대조군의 경우, 50 nL의 1 mM 참조 화합물을 ECHO에 의해 384-웰 검정 플레이트 (코닝 #4512)에 첨가하였다.

[0744] 음성 대조군의 경우: 음성 대조군으로서 DMSO 50 nL를 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다.

[0745] 검정 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0746] 3. 화합물을 하기 레이아웃에 따라 ECHO에 의해 전달하였다:

[0747] 참조 및 시험 화합물 1-15: 10 μM에서 0.508 nM로의 연속 3배 희석 (10가지 용량); 음성 대조군은 0.78 ng JAK3, 4 μM ATP & 0.2 μg/μL 폴리, 1% DMSO이고; 양성 대조군은 최고 용량의 참조 화합물, 0.78 ng JAK3, 0.2 μg/μL 폴리(E4Y1), 4 μMATP, 1% DMSO임.

[0748] 4. 2.5 μL/웰의 2x JAK3 작업 용액을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0749] 5. 2.5 μL/웰의 2x ATP-폴리 (E4Y1) 작업 혼합물을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0750] 6. 검정 플레이트를 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0751] 7. 5 μL/웰 ADP-글로™ 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 1시간 후에 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0752] 8. 10 μL의 키나제 검출 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0753] 9. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-USL) 상에서 기록하였다.

[0754] 10. XL-피트를 사용하여 데이터를 처리하였다. 억제% = [1-(시험 웰-음성 대조군)/(양성 대조군-음성 대조군)]*100%.

[0755] 5. 데이터 분석

[0756] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 음성 및 양성 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 음성 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 양성 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0757] 생물학 실시예 5 ZAP70 생화학적 검정 프로토콜

[0758] 본 실시예는 ADP-글로™ 키나제 검정을 사용하여 ZAP70 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를 측정하였다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0759] 물질 및 장비

[0760] 1. 시약:

| *설명* | *판매업체* | *카탈로그* |
|---|---|---|
| ZAP70 | 시그마 켐 | Z02-10G |
| 폴리(E4Y1) | 시그마 켐 | P61-58 |
| 초순수 ATP | 프로메가 | ADP-Glo 키나제 키트로부터 |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀테니 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | 3483-12-3 |
| DMSO | 시그마 | D5879 |
| $MnCl_2$ | 시그마 | M5505 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | M1028 |
| 트리스 염기 | 시그마 | T1503 |

[0761]

[0762] 2. 장비 및 공급처:

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 에코 검증 384-웰 저 불용 부피 마이크로플레이트 | 퍼킨엘머 | LP0200 |
| 검정 플레이트, 코닝® 384 웰 마이크로플레이트, 저 부피 | 코닝 | C4512 |
| 마이크로플레이트, 96 웰, PP, V-바닥 | 그라이너 | 651201 |
| 브라보 10 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-401 |
| 브라보 30 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-301 |
| 초음파 | 퍼킨엘머 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 브라보 | - | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 인큐베이터 | 시모 | SPX-60BSH-II |
| E1-클립팁 다중-채널 피펫 (1-30 µL) | 써모 피셔 | 4671030BT |

[0763]

[0764] 3. 절차

[0765] 1. ZAP70 키나제 완충제 제조:

[0766] DTT 및 BSA를 완충제에 새로 첨가하였다 (최종 농도: 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 µM DTT, 2 mM $MnCl_2$).

| 시약 | [스톡] | [최종] (mM) | 배수 | 첨가 (µL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 15 |
| BSA (mg/ml) | 100 | 0.1 | 1000 | 3 |
| $MnCl_2$ | 500 mM | 2 | 250 | 12 |
| 1× 키나제 완충제 | 1× | 1× | 1 | 2970 |
| 총 | | | | 3000 |

[0767]

[0768] 2. 화합물 제조:

[0769] 시험 화합물의 경우, 먼저 5 µL 10 mM 화합물 스톡을 45 µL의 DMSO에 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였

다. 이어서, 이들 화합물을 10가지 용량에 대해 3배 희석하였다. 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0770] 50 nL의 화합물 용액을 ECHO에 의해 384-웰 검정 플레이트 (코닝 #4512)로 옮겼다.

[0771] 양성 대조군의 경우: 50 nL의 1 mM 스타우로스포린을 양성 대조군으로서 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다.

[0772] 음성 대조군의 경우: 50 nL의 DMSO를 음성 대조군으로서 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0773] 3. 화합물을 하기 레이아웃에 따라 ECHO에 의해 전달하였다:

[0774] 스타우로스포린 및 시험 화합물 1-15: 10 μM에서 0.508 nM로의 연속 3배 희석 (10가지 용량); 음성 대조군은 6.25 ng ZAP70, 10 μM ATP & 0.4 μg/μL 폴리, 1% DMSO이고; 양성 대조군은 10 μM 스타우로스포린, 6.25 ng ZAP70, 10 μM ATP & 0.4 μg/μL 폴리, 1% DMSO임.

[0775] 4. 2x ATP-폴리(E4Y1) 혼합물을 제조하였다: 키나제 완충제 중 20 μM ATP, 0.8 μg/μL 폴리(E4Y1) (최종 농도: 10 μM ATP, 0.4 μg/μL 폴리(E4Y1)).

[0776] 5. 2x ZAP70 작업 용액을 제조하였다: 키나제 완충제 중 (2.5 ng/μL) (최종 농도는 1.25 ng/μL였음).

[0777] 6. 2.5 μL/웰의 2x ZAP70 작업 용액을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0778] 7. 2.5 μL/웰의 2x ATP-폴리 (E4Y1) 작업 혼합물을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0779] 8. 검정 플레이트를 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0780] 9. 5 μL/웰 ADP-글로™ 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 1시간 후에 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0781] 10. 10 μL의 키나제 검출 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0782] 11. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-USL) 상에서 기록하였다.

[0783] 12. XL-피트를 사용하여 데이터를 처리하였다. 억제% = [1-(시험 웰-음성 대조군)/(양성 대조군-음성 대조군)]*100%.

[0784] 5. 데이터 분석

[0785] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 음성 및 양성 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 음성 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 양성 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0786] 생물학 실시예 6 LCK 생화학적 검정 프로토콜

[0787] 본 실시예는 ADP-글로™ 키나제 검정을 사용하여 Lck 키나제 활성에 대한 잠재적 HPK1 억제제 화합물의 효과를 측정하였다. 예시적인 실험 설정을 하기에 기재하지만, 개별 검정에서 약간의 조정이 이루어질 수 있다.

[0788] 물질 및 장비

[0789] 1. 시약:

| *설명* | *판매업체* | *카탈로그* |
|---|---|---|
| LCK | 시그마 켐 | Z03-10G |
| 폴리(E4Y1) | 시그마 켐 | P61-58 |
| 초순수 ATP | 프로메가 | ADP-Glo 키나제 키트로부터 |
| ADP-GLO™ 키나제 키트 | 프로메가 | V9102 |
| 10% BSA 원액 | 밀티닐 바이오텍 | 130-091-376 |
| DTT | 시그마 | 3483-12-3 |
| DMSO | 시그마 | D5879 |
| $MnCl_2$ | 시그마 | M5505 |
| $MgCl_2$ | 시그마 | M1028 |
| 트리스 염기 | 시그마 | T1503 |

[0790]

[0791] 2. 장비 및 공급처:

| *장비* | *공급원* | *Cat#* |
|---|---|---|
| 에코 검증 384-웰 저 불용 부피 마이크로플레이트 | 퍼킨엘머 | LP0200 |
| 검정 플레이트, 코닝® 384 웰 마이크로플레이트, 저 부피 | 코닝 | C4512 |
| 마이크로플레이트, 96 웰, PP, V-바닥 | 그라이너 | 651201 |
| 브라보 10 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-401 |
| 브라보 30 µL 팁 | 악시겐 | 301-78-301 |
| 초음파 | 퍼킨엘머 | - |
| 엔비전 | 퍼킨엘머 | - |
| 브라보 | - | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |
| 인큐베이터 | 시모 | SPX-60BSH-II |
| E1-클립팁 다중-채널 전기 피펫 (1-30 µL) | 써모 피셔 | 4671030BT |

[0792]

[0793] 3. 절차

[0794] 1. LCK 키나제 완충제 제조:

[0795] DTT 및 BSA를 완충제에 새로 첨가하였다 (최종 농도: 40 mM 트리스 pH7.5; 20 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/ml BSA, 50 µM DTT, 2 mM $MnCl_2$).

| 시약 | [스톡] | [최종] (mM) | 배수 | 첨가 (µL) |
|---|---|---|---|---|
| DTT (mM) | 10 | 0.05 | 200 | 15 |
| BSA (mg/ml) | 100 | 0.1 | 1000 | 3 |
| $MnCl_2$ | 500 mM | 2 | 250 | 12 |
| 1× 키나제 완충제 | 1× | 1× | 1 | 2970 |
| 총 | | | | 3000 |

[0796]

[0797] 2. 화합물 제조:

[0798] 시험 화합물의 경우, 먼저 5 μL 10 mM 화합물 스톡을 45 μL의 DMSO에 혼합함으로써 화합물을 1 mM로 희석하였다. 이어서, 화합물 용액을 10가지 용량에 대해 3배 연속 희석하였다. 최고 화합물 농도는 1 mM (100x)이었고, DMSO 농도는 100%였다.

[0799] 양성 대조군의 경우: 3 μL의 10 mM 스톡을 97 μL DMSO에 혼합함으로써 스타우로스포린을 300 μM로 희석하였다.

[0800] 50 nL의 화합물 용액 및 300 μM 스타우로스포린을 BRAVO에 의해 384-웰 검정 플레이트 (코닝 #4512)로 옮겼다.

[0801] 음성 대조군의 경우: 50 nL의 DMSO를 음성 대조군으로서 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 1,500 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0802] 3. 화합물을 하기 레이아웃에 따라 ECHO에 의해 전달하였다:

[0803] 스타우로스포린 및 시험 화합물 1-15: 10 μM에서 0.508 nM로의 연속 3배 희석 (10가지 용량); 음성 대조군은 7 ng LCK, 20 μM ATP & 0.4 μg/μL 폴리, 1% DMSO이고; 양성 대조군은 3 μM 스타우로스포린, 7 ng LCK, 20 μM ATP & 0.4 μg/μL 폴리, 1% DMSO임.

[0804] 4. 2x ATP-폴리(E4Y1) 혼합물을 제조하였다: 키나제 완충제 중 40 μM ATP, 0.8 μg/μL 폴리(E4Y1) (최종 농도: 20 μM ATP, 0.4 μg/μL 폴리(E4Y1)).

[0805] 5. 2x LCK 작업 용액을 제조하였다: 키나제 완충제 중 (2.8 ng/μL) (최종 농도는 1.4 ng/μL였음).

[0806] 6. 2.5 μL/웰의 2x LCK 작업 용액을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0807] 7. 2.5 μL/웰의 2x ATP-폴리 (E4Y1) 작업 혼합물을 피펫 (써모, 30 μL 다중-채널)을 사용하여 첨가하고, 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0808] 8. 검정 플레이트를 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다.

[0809] 9. 5 μL/웰 ADP-글로™ 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 키나제 반응을 정지시키고, 1시간 후에 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리한다. 25℃에서 40분 동안 인큐베이션하였다.

[0810] 10. 10 μL의 키나제 검출 시약을 BRAVO에 의해 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시켰다. 1,000 rpm에서 1분 동안 원심분리한다. 25℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0811] 11. 발광 신호를 엔비전 플레이트 판독기 (384-USL) 상에서 기록하였다.

[0812] 12. XL-피트를 사용하여 데이터를 처리하였다. 억제% = (음성 대조군-시험 웰)/(음성 대조군-양성 대조군)x100%.

[0813] 4. 데이터 분석

[0814] 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 음성 및 양성 대조군 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 상대적으로 계산하였다. 음성 대조군 웰은 0% 억제로서 기능하였고, 양성 대조군 웰은 100% 억제로서 기능하였다. 시험 화합물에 대한 농도 및 % 억제 값을 플롯팅하고, 50% 억제에 요구되는 화합물의 농도 (IC50)를 3-파라미터 로지스틱 용량 반응 방정식으로 결정하였다. 참조 펩티드/화합물에 대한 종점 값 (IC50)을 품질 관리 척도로서 각각의 실험에서 평가하였다. 종점 값이 예상 값의 3배 이내이면, 실험은 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0815] 생물학 실시예 7 MAP4K3 단백질 키나제 검정

[0816] 본 실시예는 단백질 키나제 MAP4K3에 의한 펩티드 기질의 인산화를 측정하기 위한 검정 프로토콜을 제공한다.

[0817] 간략하게, MAP4K3, 그의 기질, 및 보조인자 (ATP 및 $Mg^{2+}$)를 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 합하고, 25℃에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 말미에, 반응물을 EDTA-함유 완충제의 첨가에 의해 켄칭하였다. 기질 및 생성물을 분리하고, 캘리퍼 라이프 사이언시스로부터의 마이크로유체-기반 랩칩(LabChip) 3000 약물 디스커버리 시스템을 사용하여 전기영동으로 정량화하였다.

[0818] 본 검정의 경우, MAP4K3 기질은 FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-NH2 (FAM은 카르복시플루오레세인임)였다. 펩티드 기질은 바람직하게는 모세관 전기영동에 의해 > 98% 순수하였다.

[0819] 전형적인 검정 설정 및 조건은 하기에 제공된다.

[0820] 1. 384-웰 플레이트의 웰에 5 μL의 2x 효소 완충제 (또는 대조군)를 첨가하였다.

[0821] 2. 100 nL의 100x 화합물을 첨가하였다. 원하는 경우, 효소 및 화합물을 이 시점에 사전-인큐베이션할 수 있다.

[0822] 3. 5 μL의 2x 기질 완충제를 첨가하였다.

[0823] 4. 플레이트를 25℃에서 5시간 동안 인큐베이션하였다.

[0824] 5. 40 μL의 1.25x 정지 완충제를 첨가하여 반응을 종결시켰다.

[0825] 6. 하기 표의 값을 사용하여 캘리퍼 랩칩(Caliper LabChip)® 3000 약물 디스커버리 시스템 상에서 작업을 생성하였다.

[0826] 12 시퍼 칩에 대한 분리 조건

[0827]

| | |
|---|---|
| 초기 지연 시프(Sip) 시간 | 50 sec |
| 샘플 완충 후 시프 시간 | 40 sec |
| 염료 완충 후 시프 시간 | 40 sec |
| 샘플 시프 시간 | 0.2 sec |
| 최종 지연 시프 시간 | 120 sec |
| 염료 시프 시간 | 0.2 sec |
| 압력 | -2 psi |
| 하류 전압 | -3000 볼트 |
| 상류 전압 | -800 볼트 |

[0828] 7. 플레이트를 로딩하고, 여기를 위해 청색 레이저 (480 nm) 및 검출을 위해 녹색 CCD (520 nm) (CCD2)를 사용하여 전기영동을 시작하였다.

[0829] 상기 검정을 다음 반응 조건에서 실행하였다: 총 5시간; 25℃에서, 20 mM의 100% 억제제 EDTA의 존재 하.

[0830] 최종 검정 반응 혼합물은 다음과 같다: 100 mM HEPES, pH 7.5; 0.1% BSA; 0.01% 트리톤 X-100; 1 mM DTT; 5 mM $MgCl_2$, 10 μM 오르토바나듐산나트륨, 10 μM 베타-글리세로포스페이트 20 μM ATP; 1% DMSO (화합물로부터); 0.5 μM FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-NH2; 0.5 nM MAP4K3 효소.

[0831] MAP4K3의 비활성(specific activity)은 로트마다 다르며, 효소 농도는 기질에서 생성물로의 ~10-20% 전환을 산출하도록 조정될 필요가 있을 수 있다는 것에 유의해야 한다.

[0832] 각각의 샘플에 존재하는 기질 및 생성물 펩티드를 랩칩 3000 모세관 전기영동 기기를 사용하여 전기영동으로 분리하였다. 기질 및 생성물 펩티드가 분리됨에 따라, 2개의 형광 피크가 관찰되었다. 기질 및 생성물 피크의 상대 형광 강도의 변화는 측정된 파라미터로서 효소 활성을 반영한다. 모세관 전기영동도 (RDA 획득 파일)를 HTS 웰 애널라이저 소프트웨어 (캘리퍼 라이프 사이언시스)를 사용하여 분석하였다. 각각의 샘플에서의 키나제 활성은 생성물 대 합계 비 (PSR): P/(S+P)로서 결정되며, 여기서 P는 생성물 펩티드의 피크 높이이고, S는 기질 펩티드의 피크 높이이다.

[0833] 각각의 화합물에 대해, 효소 활성을 다양한 농도 (3x 희석 간격의 12가지 농도의 화합물)에서 측정하였다. 음성 대조군 샘플 (억제제의 부재 하에 0%-억제) 및 양성 대조군 샘플 (20 mM EDTA의 존재 하에 100%-억제)을 4회 반복하여 조립하고, 각 농도에서의 각 화합물에 대한 %-억제 값을 계산하는데 사용하였다.

[0834] 퍼센트 억제 ($P_{inh}$)는 다음 방정식을 사용하여 결정된다:

[0835] $P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh})/(PSR_{0\%} - PSR_{100\%})*100$, 여기서 $PSR_{inh}$는 억제제의 존재 하의 생성물 합계 비이고, $PSR_{0\%}$는

억제제의 부재 하의 평균 생성물 합계 비이고, $PSR_{100\%}$는 100%-억제 대조군 샘플에서의 평균 생성물 합계 비이다.

[0836] XL피트 4 소프트웨어 (IBDS)를 사용하여 4 파라미터 S자형 용량-반응 모델에 의해 억제 곡선 (핀헤르수스 억제제 농도)을 피팅함으로써 억제제의 IC50 값을 결정하였다.

[0837] 검정에 사용된 특정 물질 & 완충제는 참조 값에 대해 하기 열거된다.

| 항목 | 판매업체 | 부품 번호 |
|---|---|---|
| **효소** | | |
| MAP4K3 | 인비트로젠 | 인비트로젠-PV6349-1763523 |
| **기질** | | |
| FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-NH2 | 나노신 | 맞춤 합성 |
| **대조군 억제제** | | |
| «스타우로스포린» | «LKT» | «S7600» |
| **완충제 성분** | | |
| HEPES, 유리 산 | 칼바이오켐 | 391338 |
| HEPES, 나트륨 염 | 칼바이오켐 | 391333 |
| 트리톤 X-100 | 시그마 | T8787 |
| BSA | 시그마 | A3059 |
| 염화마그네슘 | 플루카 | 63020 |
| ATP 이나트륨 염 | 시그마 | A7699 |
| DTT (클릴랜드 시약) | 칼바이오켐 | 233153 |
| 오르토바나듐산나트륨 | 시그마 | S6508 |
| 베타-글리세로포스페이트 | 칼바이오켐 | 35675 |
| EDTA, 이나트륨 염, 2수화물 | VWR | VW1474-01 |
| DMSO | VWR | BJ081-4 |
| 코텅 시약 3 | 캘리퍼 라이프 사이언스 | 760050 |
| 수산화나트륨, 50% | VWR | VW3246-1 |
| 진한 염산 | JT 베이커 | 9530-33 |
| 탄산나트륨 | 말린크로트 | 7521 |
| 중탄산나트륨 | 시그마 | S-6297 |

[0838]

[0839] 생물학 실시예 8 인간 범 T 세포에 의해 방출된 IL2 & IFN-γ에 대한 화합물 효능 연구

[0840] 본 실시예는 범 T 세포 및 ELISA 검정 포맷을 사용하여 IL2 & IFN-γ 방출에 대한 화합물 효과를 측정하는데 사용될 수 있는 검정 방법이다.

[0841] 물질 및 장비

[0842] 1. 시약:

| 명칭 | 공급원 | Cat# |
|---|---|---|
| RPMI 1640 | ATCC | 30-2001 |
| FBS | 깁코 | 10099141 |
| DMSO | 시그마 | D8418 |
| Pen/Strep (100×) | 깁코 | 15140122 |
| 비필수 아미노 검정 용액 | 깁코 | 11140050 |
| 인간 IL-2 ELISA 세트 A (항-인간 IL-2 모노클로날 항체 (mAb), 비오티닐화 항-인간 IL-2 mAb, 스트렙타비딘-양고추냉이 퍼옥시다제 접합체 (Sav-HRP), 재조합 인간 IL-2 함유) | BD | |
| ELISA 세트 B (코팅 완충제, 검정 희석제, 기재 시약 A 및 B, 정지 용액 및 20× 세척 완충제 함유) | BD | 550534 |
| 인간 IFN-γ ELISA 세트 A (항-인간 IFN-γ mAb, 비오티닐화 항-인간 IFN-γ mAb, 스트렙타비딘-양고추냉이 퍼옥시다제 접합체 (Sav-HRP), 재조합 인간 IFN-γ) | BD | 555142 |
| 베타- 메르캅토에탄올 | 깁코 | 21985023 |
| PMA | 시그마 | P8139-1mg |
| 이오노마이신 | 시그마 | 407951-1MG |
| 항-인간 CD3 | 바이오엑셀 | BE0001-2 |
| 항-인간 CD28 | 바이오엑셀 | BE0291 |
| 범 T 단리 키트 | MACS | 130-096-535 |
| LS 분리 칼럼 | MACS | 130-042-401 |
| 자동 MACS® 헹굼 용액 | MACS | 130-091-222 |
| BSA | 시그마 | B2064 |
| 0.5 M EDTA | 써모피셔 | 15575020 |

[0843]

| | | |
|---|---|---|
| PBS | 지이 헬스케어 라이프 사이언시스 | SH30256.01 |
| PE 항-CD3 | BD | 555333 |
| FITC 항-CD4 | BD | 555346 |
| BV421 항-CD8 | BD | 562428 |
| 인간 PBMC | 올셀즈 | PB007-3<br>PB006-C |

[0844]

[0845] 2. 장비 및 공급처:

| 명칭 | 공급원 | Cat# |
|---|---|---|
| 마이크로플레이트, 96 웰, PP, V-바닥 | 그라이너 | 651201 |
| 96-웰 세포 플레이트 | 그라이너 | 655180 |
| 편평한 바닥 96-웰 플레이트 (높은 결합 플레이트) | 그라이너 | 655061 |
| 96-웰 상청액 회석 플레이트 | 코닝 | 3599 |
| CTG 검정 384 마이크로플레이트 | 퍼킨엘머 | 6007290 |
| 엔비전 플레이트 판독기 | 퍼킨엘머 | - |
| 세포 인큐베이터 | 써모 피셔 | - |
| 자동화 세포 계수기 | 카운트 스타-IC-1000 | - |
| Ex-50 플레이트 세척기 | 바이오텍 | ELx50/8 |
| 원심분리 | 써모 원심분리기 ST 40R | - |
| 물 시스템 | 밀리포어 밀리-Q 참조 시스템 | - |

[0846]

[0847] 3. 절차

[0848] 범 T 단리 및 시약 제조를 위한 절차 (제0일):

[0849] 1. 세포 성장 배지:

[0850] RPMI1640: ATCC, Cat # 30-2001

[0851] 10% FBS: 깁코, Cat # 10099141

[0852] 1% Pen-Strep: 깁코, Cat # 15140122

[0853] 1% 비-필수 아미노: 깁코, Cat #11140050

[0854] 베타-메르캅토에탄올: 깁코, Cat#21985023

[0855] 2. 범 T 단리 완충제 제조:

[0856] MACS® BSA 원액 (#130-091-376)을 오토맥스(autoMACS)® 헹굼 용액으로 20배 희석함으로써 포스페이트-완충 염수 (PBS), pH 7.2, 0.5% 소 혈청 알부민 (BSA), 및 2 mM EDTA를 함유하는 용액을 제조하였다. 완충제를 4℃에서 유지하였다. 기포가 칼럼을 차단할 수 있기 때문에, 사용 전에 완충제를 탈기시켰다.

| 함유물 | [스톡] | [최종 농도] | 배수 | 부피 (mL) |
|---|---|---|---|---|
| BSA | 10% | 0.5% | 20 | 5 mL |
| EDTA | 0.5 M | 2 mM | 250 | 0.4 mL |
| PBS, pH7.2 | 1× | 1× | 1 | 94.6 mL |
| 총 | | | | 100 mL |

[0857]

[0858] 3. 동결된 PBMC의 해동

[0859] 1) 배지를 37℃ 수조에서 예열하였다.

[0860] 2) 세포를 37℃ 수조에서 급속하게 해동시켰다.

[0861] 3) 미리-가온된 배지를 15 mL 튜브에 첨가하였다. 세포를 튜브로 옮겼다.

[0862] 4) 8분 동안 300 x g 원심분리하였다 (원심분리 증가 0, 감소 0).

[0863] 5) 헹굼 완충제를 사용하여 PBMC를 세척하였다.

[0864] 6) PBMC를 300 x g에서 8분 동안 원심분리하고, 이를 2회 세척하였다 (원심분리 증가 9, 감소 1).

[0865] 7) 세포를 범 T 세포 단리 완충제로 재현탁시키고, 세포 수를 계수하였다.

[0866] 4. 범 T 세포 단리:

[0867] 마이크로비드 칵테일을 사용한 세포 염색

[0868] 1) 세포를 준비하고, 세포 수를 측정하였다. 세포를 70 μm 세포 여과기로 여과하였다.

[0869] 2) 세포 펠릿을 $10^7$개의 총 세포당 40 μL의 완충제 중에 재현탁시켰다.

[0870] 3) $10^7$개의 총 세포당 10 μL의 범 T 세포 비오틴-항체 칵테일을 첨가하였다.

[0871] 4) 잘 혼합하고, 냉장고 (얼음)에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

[0872] 5) $10^7$개의 총 세포당 30 μL의 완충제를 첨가하였다.

[0873] 6) $10^7$개의 총 세포당 20 μL의 범 T 세포 마이크로비드 칵테일을 첨가한다.

[0874] 7) 잘 혼합하고, 냉장고 (얼음)에서 15분 동안 인큐베이션하였다.

[0875] 8) 후속 자기 세포 분리로 진행하였다.

[0876] 주: a. 빠르게 작업하고, 세포를 차갑게 유지하고, 사전-냉각된 용액 (2-8℃)을 사용한다. b. 주어진 자기 표지에 대한 부피는 총 $10^7$개 이하의 세포에 대한 것이다. 보다 적은 세포를 사용하여 작업할 때, 나타낸 바와 동일한 부피를 사용한다. c. 더 높은 세포 수로 작업할 때, 이에 따라 모든 시약 부피 및 총 부피를 규모 확대한다. d. 최적의 성능을 위해, 자기 표지 전에 단일-세포 현탁액을 수득하는 것이 중요하다.

[0877] 후속 수동 세포 분리:

[0878] 1) LS 칼럼을 적합한 MACS 분리기의 자기장에 넣었다. 세부사항에 대해서는 각각의 MACS 칼럼 데이터 시트를 참조한다.

[0879] 2) 3 mL의 완충제로 세정하여 칼럼을 제조하였다.

[0880] 3) 세포 현탁액을 칼럼 상에 적용하였다. 풍부화된 T 세포를 나타내는 통과액을 수집하였다.

[0881] 4) 칼럼을 완충제 5 mL로 세척하였다. 풍부화된 T 세포를 나타내는, 통과하는 비표지된 세포를 수집하였다.

[0882] 리마인더: 후속 단계로 진행하기 전에 칼럼 저장소가 비워질 때까지 항상 대기한다.

[0883] 5. 범 T 세포 FACS:

[0884] 1) 각각 50 μL의 PBMC 및 범 T 세포를 FACS 튜브에 취하였다.

[0885] 2) 세포를 항-인간 CD3/CD4/CD8 항체 (1 μL/1 μL/1 μL/튜브)와 함께 4℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 비염색 대조군의 경우, 세포를 FACS 염색 완충제와 함께 인큐베이션하였다.

[0886] 3) 차가운 염색 완충제 (0.2% BSA 및 1 mM EDTA를 함유한 PBS)로 2회 세척하였다.

[0887] 4) FACS를 실행하였다. % 분석을 위해 $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, 및 $CD3^+CD8^+$ 집단을 게이팅하였다.

[0888] 5) 범 T 세포의 순도가 90% 초과이면, 세포 현탁액을 적절한 부피의 세포 배양 배지로 1 x $10^6$개 세포/mL로 희석하였다.

[0889] 6) 세포 현탁액을 추후 사용을 위해 멸균 일회용 저장소 내로 분배하였다.

[0890] 화합물 및 항-인간 CD3/CD28의 제조 절차 (제0일):

[0891] 1. 화합물 제조

[0892] 화합물 연속 희석 (공급원 플레이트 1000x)

[0893] 화합물을 100% DMSO 중에 10 mM의 농도로 가용화시켰다. 이어서, 8-포인트 용량으로 3배 연속 희석하였다.

[0894] 4x 화합물 용량 제조 (인터 플레이트: 코닝-3599):

[0895] 배양 배지 중 4x 화합물 용액을 제조하였다. 상하로 피펫팅하였다. ZPE 대조군의 경우, 배양 배지 중 0.4% DMSO (4x)를 제조하였다. HPE 대조군의 경우, 배양 배지 중 0.4 μM의 RGT003-026 (4x)을 제조하였다.

[0896] 2. 항-인간 CD3 (원액 농도 6.76 mg/ml): 4℃에서 저장함.

[0897] 1) 항-인간 CD3을 PBS로 0.5 μg/mL의 최종 농도로 희석하였다.

[0898] 2) 양성 및 음성 대조군 웰을 제외한 각각의 웰에 50 μL/웰의 CD3을 첨가하였다. 양성 및 음성 대조군 웰은 CD3/CD28 자극을 갖지 않았다.

[0899] 3) 5% $CO_2$ 인큐베이터 내 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0900] 4) 50 μL 항체 용액을 세포 배양 플레이트로부터 제거하였다. 각각의 웰을 매회 200 μL의 멸균 PBS로 2회 헹궜다.

[0901] 3. 항-인간 CD28 (4x) 제조

[0902] 항체를 배양 배지를 사용하여 11.07 mg/mL의 원액 농도에서 2 μg/mL (4x)로 희석하였다.

[0903] 4. PMA/이노마이신 제조 (4x)

[0904] 1) PMA를 배지 중 400 ng/mL (8x)로 희석하였다.

[0905] 2) 이노마이신을 배지 중 8 μM (8x)로 희석하였다.

[0906] 3) 동일한 부피의 PMA를 이오노마이신과 혼합하여 4x 혼합물을 수득하였다.

[0907] 세포를 자극하는 절차 (제0일)

[0908] 1. $1x10^5$개 세포/웰 (100 μL/웰)의 세포 현탁액을 96-웰 플레이트 (세포 플레이트: 그라이너-655180)로 옮겼다.

[0909] 2. 시험 화합물 및 ZPE/HPE 대조군에 대해 50 μL/웰의 항-인간 CD28을 첨가하였다. 양성 또는 음성 대조군의 경우, 50 μL/웰의 4x PMA/이노마이신 용액 또는 배양 배지를 각각 첨가하였다.

[0910] 3. 하기 제시된 플레이트 맵에 따라 50 μL/웰의 화합물을 세포 플레이트에 첨가하였다. ZPE/HPE 대조군의 경우, 각각 50 μL/웰의 0.4% DMSO 용액 또는 0.4 μM의 RGT003-026 (4x)을 첨가하였다. 양성 또는 음성 대조군의 경우, 50 μL/웰의 배양 배지를 첨가하였다.

[0911] 4. 플레이트를 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0912] IL-2 & IFN-γ ELISA에 대한 절차:

[0913] 제1일: 플레이트 코팅:

[0914] 1) 마이크로-웰을 웰당 100 μL의 코팅 완충제 중에 희석된 IL-2 & IFN-γ 포획 항체로 코팅하였다. 권장된 항체 코팅 희석의 경우, 로트-특이적 지침서/분석 인증서를 참조한다. 플레이트를 밀봉하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0915] 제2일: 샘플 수집:

[0916] 1) 37℃, 5% $CO_2$ 인큐베이터에서 48시간 동안 인큐베이션한 후, 세포 플레이트를 1,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 100 μL/웰 상청액을 수집한 다음, IL-2 및 IFN-γ ELISA 검정을 수행하였다. 상청액은 -80℃에서 저장할 수 있고, 다음날 IL-2 및 IFN-γ ELISA 검정을 수행할 수 있다. 검정이 IL-2 및 IFN-γ 표준 곡선의 선형 범위를 초과하지 않도록 하기 위해 상청액을 30 내지 40배 희석할 필요가 있을 수 있다.

[0917] 2) 새로운 배지 (항-CD28, P/I 및 화합물 함유)를 플레이트에 100 μL/웰로 첨가하였다.

[0918] 3) 플레이트 맵:

[0919] 제3-4일: IL-2 & IFN-γ ELISA:

[0920] 1) 웰을 흡인하고, ≥ 300 μL/웰 세척 완충제로 3회 세척하였다. 마지막 세척 후에, 플레이트를 뒤집고, 흡수

지 상에 블롯팅하여 임의의 잔류 완충제를 제거하였다.

[0921] 2) 플레이트를 ≥ 200 μL/웰 검정 희석제로 차단하였다. RT에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0922] 3) 단계 2에서와 같이 흡인/세척하였다.

[0923] 4) 검정 희석제 중 표준물을 제조하였다.

[0924] IL-2 표준 스톡 제조:

[0925] 1 mL 탈이온수를 바이알 (235 ng/바이알)에 첨가하였고, 원액 농도는 235 ng/mL였다. 표준 스톡을 10 μL/바이알로 분취하고, -80℃에서 동결시켰다.

[0926] IFN-γ 표준 스톡 제조:

[0927] 1 mL 탈이온수를 바이알 (145 ng/바이알)에 첨가하고, 원액 농도는 145 ng/mL였다. 표준 스톡을 10 μL/바이알로 분취하고, -80℃에서 동결시켰다.

[0928] IL-2/IFNγ에 대한 표준 곡선의 제조:

[0929] 표준 샘플을 500 pg/mL의 최고 농도로 희석하였다. 이어서, 10-포인트 용량 (블랭크 대조군 포함)으로 2배 연속 희석을 실행하였다. 상이한 농도의 표준물을 ELISA 플레이트에 100 μL/웰로 옮겼다.

[0930] 1) 각각의 표준물, 샘플 및 대조군 100 μL를 적절한 웰 내로 피펫팅하였다. 플레이트를 밀봉하고, RT에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0931] 2) 단계 2에서와 같이 흡인/세척하되, 총 5회 세척하였다.

[0932] 3) 100 μL의 작업 검출기 (검출 항체 + SAv-HRP 시약)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 1시간 동안 RT에서 인큐베이션하였다.

[0933] 4) 단계 2에서와 같이 흡인/세척하되, 총 7회 세척하였다. 주: 이 최종 세척 단계에서, 웰을 각 세척에 대해 30초 내지 1분 동안 세척 완충제 중에 침지시킨다.

[0934] 5) 100 μL의 기질 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 (플레이트 실러 없이) 암실에서 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다.

[0935] 6) 50 μL의 정지 용액을 각각의 웰에 첨가하였다.

[0936] 7) 반응을 중단한지 30분 이내에 450 nm에서 흡광도를 판독하였다. OD450 nm을 570nm에서의 OD 값에 대해 정규화하였다.

[0937] 4. 데이터 분석:

[0938] 생화학적 검정을 위해, 화합물의 각각의 농도에서의 퍼센트 (%) 억제를 각각의 검정 플레이트 내에 함유된 HPE 및 ZPE 웰에서의 신호에 기초하고 그에 대해 계산하였다. HPE 웰은 100% 효과적인 것으로 간주되었고, 어떠한 화합물도 함유하지 않고 오히려 DMSO (최종 농도 = 0.1%)를 함유하는 ZPE 웰은 0% 효과적인 것으로 간주되었다.

[0939] 세포 검정을 위해, 화합물의 각각의 농도에서 DMSO 대조군에 대한 IL-2 또는 IFN-γ의 반응 (데이터는 제시되지 않음)을 계산하였다. 표 2를 참조한다. EC2x는 200% 반응 (2배)을 제공하는 화합물의 농도를 나타내고, EC50은 그래프패드 프리즘을 사용하여 계산하였다.

[0940] 예시적인 화합물로부터 수득된 생화학적 및 세포 데이터를 하기 표 1 및 2에 열거하였다.

[0941] 표 1

| 실시예 번호 | 화합물 구조 | 상대적 HPK1 IC50 (nM) | | 상대적 JAK3 IC50 (nM) | | JAKs / HPK1 IC50 비 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | B* | N* | B* | N* | B* | N* |
| 1 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | ++++ | + | + | 285 | >558 |
| 2 | *N*-(5-클로로-4-(1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | | + | | 642 |
| 3 | *N*-(4-(1*H*-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 408 | |
| 4 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | + | +++ | 337 | 601 |
| 5 | *N*-(5-클로로-4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | +++ | | | | | |
| 6 | *N*-(5-클로로-4-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2*H*)-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | | |
| 7 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-4*H*-벤조[*b*][1,4]옥사진-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | >118 | |

[0942]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-인돌-3-카르복스아미드 | ++++ | ++++ | | + | | >2457 |
| 9 | *N*-(4-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | | + | | 571 |
| 10 | *N*-(4-(1*H*-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | >298 | |
| 11 | *N*-(5-클로로-4-(3-플루오로-1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | | | | |
| 12 | *N*-(5-클로로-4-(4-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | +++ | | | | | |
| 13 | *N*-(5-클로로-4-(5-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | ++ | | 62 | |
| 14 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | ++++ | ++++ | 6 | 11 |
| 15 | 6-클로로-*N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | + | | | 174 | |
| 16 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디하드로-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | + | | | | |
| 17 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디하드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | +++ | | | | | |

[0943]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | *N*-(5-클로로-4-(6-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | + | | >446 | |
| 19 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 | ++++ | ++++ | ++ | | |
| 20 | *N*-(5-클로로-4-(5-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | 88 | |
| 21 | *N*-(5-클로로-4-(6-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | 280 | |
| 22 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | 223 | |
| 23 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | 59 | |
| 24 | *N*-(5-클로로-4-(1*H*-인다졸-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | 79 | |
| 25 | *N*-(5-클로로-4-(3,3-디메틸인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | 218 | |
| 26 | 1-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 | ++++ | | | | |
| 27 | 2-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄-1-올 | ++++ | | | | |
| 28 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-인돌-2-카르복스아미드 | + | | | | |

[0944]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 | ++++ | ++++ | ++ | +++ | 223 | 286 |
| 31 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-*a*]피리딘-5(1*H*)-온 | +++ | | + | | 31 | |
| 32 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | | 90 | |
| 33 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | ++++ | | 140 | |
| 34 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-카르복스아미드 | ++++ | | ++ | | 101 | |
| 35 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-카르복실산 | ++++ | | +++ | | 78 | |
| 36 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-페닐-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | | + | | 287 |
| 37 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-(피리딘-2-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++++ | | + | | 608 |
| 38 | 2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드 | +++ | ++++ | | + | | >163 |

[0945]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7*H*-퓌롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)에틸)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | + | | | >18 | |
| 40 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-(피리딘-3-일)-7*H*-퓌롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | | | | | |
| 41 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-(2-메틸피리딘-3-일)-7*H*-퓌롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | | | 30 | |
| 43 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(9-페닐-9*H*-퓨린-2-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | + | + | | + | | | >10 |
| 44 | 2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-9*H*-퓨린-9-일)-*N*,*N*-디메틸벤즈아미드 | + | + | | + | | | >10 |
| 45 | (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-9*H*-퓨린-9-일)에틸)디메틸포스핀 옥시드 | + | | | | | | |
| 46 | *N*-(6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)-8-페닐-7,8-디하드로-6*H*-퓌리미도[5,4-*b*][1,4]옥사진-2-아민 | +++ | | | | | | |
| 47 | (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-6*H*-퓌리미도[5,4-*b*][1,4]옥사진-8(7*H*)-일)에틸)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | + | | | >22 | |
| 48 | *N*-(5-클로로-4-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | | >179 | |
| 49 | *N*-(5-클로로-4-(퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | +++ | | | | | | |

[0946]

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-메틸페닐)디메틸포스핀 | ++++ | ++++ | + | + | 163 | 101 |
| 51 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 51 | |
| 52 | (2-클로로-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | | | | |
| 53 | (3-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | | | | |
| 54 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-메톡시페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | | | | |
| 55 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-히드록시페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | +++ | | 20 | |
| 56 | (3-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | | | | |
| 57 | (3-아미노-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | ++ | | 22 | |
| 58 | *N*-(2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드 | ++++ | | +++ | | 4 | |
| 59 | *N*-(2-브로모-4-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드 | +++ | | | | | |
| 60 | (2-아미노-3-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-6-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 25 | |
| 61 | (2-(디플루오로메틸)-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | + | | 15 | |
| 62 | (3-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-플루오로-6-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 54 | |

[0947]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 63 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(옥사졸-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | + | | 19 |
| 64 | (6-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-3-메틸피리딘-2-일)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 44 |
| 65 | (2-((디메틸아미노)메틸)-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | + | | >10 |
| 66 | 1-(2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)피롤리딘-2-온 | +++ | | + | | 3 |
| 67 | 2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 | +++ | | + | | 10 |
| 68 | *N*-(3-(디메틸포스포릴)-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드 | ++ | | + | | 2 |
| 69 | (2-아미노-5-(2-클로로-3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | ++++ | | ++ | 52 |
| 70 | (2-아미노-5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | ++++ | ++ | ++ | 70 |
| 71 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(메틸아미노)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | | | |
| 72 | 메틸 2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조에이트 | +++ | | + | | 11 |
| 73 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(히드록시메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | ++ | | 5 |
| 74 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(플루오로메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | + | | 19 |
| 75 | (3-아미노-6-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)피리딘-2-일)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 59 |

[0948]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 76 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | + | | 4 |
| 77 | (2-아미노-5-(3-이소프로필-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 76 |
| 78 | (5-(3-에틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드 | ++ | | + | | >15 |
| 80 | *N*-(5-클로로-4-(3-(메틸술포닐)-1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | >1172 |
| 81 | *N*-(5-클로로-4-(3-(메틸술포닐)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | ++ | | 444 |
| 82 | *N*-(5-클로로-4-(3-((메틸술포닐)메틸)-1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 800 |
| 83 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-술폰아미드 | ++++ | | + | | 232 |
| 84 | *N*-(5-클로로-4-(스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | | 250 |
| 85 | *N*-(4-(5-브로모인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 178 |
| 86 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-5-일)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | 67 |

[0949]

[0950]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 87 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)메탄올 | ++++ | | +++ | | 275 |
| 88 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)디메틸포스핀 옥시드 | ++++ | | + | | >1292 |
| 89 | *N*-(5-클로로-4-(4-메톡시인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 944 |
| 90 | *N*-(5-클로로-4-(5-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 413 |
| 91 | *N*-(5-클로로-4-(6-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | >1500 |
| 92 | *N*-(5-클로로-4-(4-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | + | | 393 |
| 93 | 3-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)옥세탄-3-올 | +++ | | + | | N.D. |
| 94 | *N*-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)메탄술폰아미드 | ++++ | | + | | 449 |
| 95 | (*S*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | | 150 |

[0951]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 96 | (*R*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 80 | |
| 97 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | + | 800 | |
| 98 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(메틸술포닐)인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | + | 508 | |
| 99 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 | ++++ | | ++++ | 100 | |
| 100 | *N*-(4-(3-(2*H*-테트라졸-5-일)인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | | +++ | 200 | |
| 101 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-히드록시인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | + | 373 | |
| 102 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-히드록시-*N*-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | + | >2603 | |
| 103 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-메톡시인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | | ++ | 540 | |
| 104 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 45 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 105 | 테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | +++ | 140 | |
| 106 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-메톡시인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 11 | |
| 107 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메톡시인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | 2200 | |
| 108 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-메톡시인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | 886 | |
| 109 | 1-(5-플루오로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++ | 269 | |
| 110 | 1-(5-시아노-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | 477 | |
| 111 | 1-(5-클로로-2-((6-이소프로폭시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | >236 | |
| 112 | 메틸 1-(5-(디플루오로메틸)-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 | ++++ | | + | >3309 | |
| 113 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인다졸-3-카르복실산 | ++++ | | + | 293 | |

[0952]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 114 | 메틸 1-(5-클로로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-카르복실레이트 | ++++ | + | | >118 | |
| 115 | 메틸 1-(5-클로로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 | ++++ | + | | 1275 | |
| 116 | 메틸 1-(5-클로로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 | ++++ | + | | 890 | |
| 117 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | ++++ | | 5 | |
| 118 | (*R*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | + | | 80 | |
| 119 | (*S*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | ++++ | | 10 | |
| 120 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | ++++ | | 120 | |
| 121 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르보니트릴 | ++++ | ++++ | | 50 | |
| 122 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드 | ++++ | ++++ | | 100 | |

[0953]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 123 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올 | ++++ | | ++++ | 60 | |
| 124 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 20 | |
| 125 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 6 | |
| 126 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 9 | |
| 127 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | ++++ | 4 | |
| 128 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | 280 | |
| 129 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | ++++ | | ++ | 640 | |
| 130 | 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세테이트 | ++++ | | + | >243 | |
| 131 | 2-에틸부틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세테이트 | +++ | | + | >82 | |

[0954]

[0955]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 132 | 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세테이트 | ++++ | + | | >426 | |
| 133 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세트아미드 | ++++ | + | | 870 | |
| 134 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세토니트릴 | ++++ | ++ | | 243 | |
| 135 | *N*-(4-(3-((2*H*-테트라졸-5-일)메틸)-1*H*-인돌-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | ++++ | ++ | | 269 | |
| 136 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸아세트아미드 | ++++ | ++ | | 438 | |
| 137 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)-*N*-(시아노메틸)아세트아미드 | ++++ | + | | 1304 | |
| 138 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | ++++ | +++ | | 382 | |
| 139 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | ++++ | +++ | | 520 | |
| 140 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | ++++ | ++ | | 783 | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 141 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인다졸-3-일)아세트산 | ++++ | + | | 541 | |
| 142 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)프로판산 | ++++ | ++ | | 117 | |
| 143 | 1-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 | ++++ | + | | 433 | |
| 144 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판산 | ++++ | + | | 250 | |
| 145 | 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 | ++++ | + | | 476 | |
| 146 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | ++++ | | 90 | |
| 147 | (*R*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | + | | 132 | |
| 148 | (*S*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | ++++ | | 209 | |
| 149 | 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 | ++++ | + | | >944 | |

[0956]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | | 171 | |
| 151 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | ++++ | | 187 | |
| 152 | (S)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | | 253 | |
| 153 | (R)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | + | | 358 | |
| 154 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | | 430 | |
| 155 | 2-(1-(5-클로로-2-((2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라하드로-1,6-나프티리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | + | | >111 | |
| 156 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | ++++ | | 29 | |
| 157 | 2-(1-(5-클로로-2-((2-에틸-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | | 176 | |
| 158 | 2-(1-(5-클로로-2-((2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | +++ | | 192 | |

[0957]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 159 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸이소인돌린-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | ++++ | | ++++ | | |
| 160 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 메탄술폰산 | ++++ | | ++++ | 97 | |
| 161 | 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-1-일)아세트산 | ++++ | | ++ | 510 | |
| 162 | 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인더졸-1-일)아세트산 | ++++ | | + | 415 | |
| 163 | 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | ++++ | | + | 456 | |
| 164 | 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7*H*-퓨린[2,3-*d*]피리미딘-6-카르보니트릴 | ++++ | | ++ | 306 | |
| 165 | 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7*H*-퓨린[2,3-*d*]피리미딘-6-카르복실산 | ++++ | | + | 421 | |
| 166 | 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-메틸-9-페닐-7,9-디하이드로-8*H*-퓨린-8-온 | +++ | | + | N.D. | |
| 167 | 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실산 | ++++ | | + | 995 | |
| 168 | 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실산 | ++++ | | + | 737 | |

[0958]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 169 | 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.4]노난-4-카르복실산 | ++++ | | + | | 1482 | |
| 170 | *N*-(5-클로로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-아민 | +++ | | + | | 77 | |
| 171 | 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-8-페닐피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온 | ++++ | | + | | 121 | |
| 172 | (2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퀴나졸린-7-일)디메틸포스핀 옥시드 | +++ | | | | | |

[0959]

[0960] N.D.: 측정되지 않음.

[0961] B*: 제1 시험 시설에서 수행된 시험. N*: 제2 시험 시설에서 수행된 시험.

[0962] 표 2

| 실시예 | 화합물 구조 | IL-2 최대 매수 반응 | EC2x (nM) | EC50 (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 2 | *N*-(5-클로로-4-(1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 3 | *N*4-(1*H*-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | ++ | +++ |
| 4 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | +++ |
| 8 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*,*N*-디메틸-1*H*-인돌-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 9 | *N*-(4-(1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | ++ | +++ |
| 10 | *N*-(4-(1*H*-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 11 | *N*-(5-클로로-4-(3-플루오로-1*H*-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 13 | *N*-(5-클로로-4-(5-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | + |
| 14 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 15 | 6-클로로-*N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | + | + |

[0963]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 16 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | +++ |
| 18 | *N*-(5-클로로-4-(6-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | +++ |
| 19 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 | >2 | +++ | +++ |
| 20 | *N*-(5-클로로-4-(5-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | +++ |
| 21 | *N*-(5-클로로-4-(6-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | +++ |
| 22 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | ++ |
| 23 | *N*-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | +++ |
| 24 | *N*-(5-클로로-4-(1*H*-인다졸-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | ++ |
| 25 | *N*-(5-클로로-4-(3,3-디메틸인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | ++ |
| 27 | 2-(7-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일)에탄-1-올 | >2 | + | + |
| 29 | *N*-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 | <2 | N.A. | ++ |
| 32 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | >2 | +++ | +++ |
| 33 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |

[0964]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 34 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 35 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-카르복실산 | >2 | + | ++ |
| 36 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-페닐-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 37 | 6-메톡시-2-메틸-*N*-(7-(피리딘-2-일)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | +++ |
| 81 | *N*-(5-클로로-4-(3-(메틸술포닐)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | +++ | ++ |
| 83 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-술폰아미드 | <2 | N.A. | +++ |
| 84 | *N*-(5-클로로-4-(스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | ++ |
| 86 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-5-일)디메틸포스핀 옥시드 | >2 | + | +++ |
| 87 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)메탄올 | <2 | N.A. | +++ |
| 88 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)디메틸포스핀 옥시드 | <2 | N.A. | ++ |
| 90 | *N*-(5-클로로-4-(5-(더플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | + |
| 91 | *N*-(5-클로로-4-(6-(더플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |
| 92 | *N*-(5-클로로-4-(4-(더플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | N.A. |

[0965]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 93 | 3-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)옥세탄-3-올 | <2 | N.A. | N.A. |
| 96 | (*R*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | >2 | +++ | +++ |
| 97 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | >2 | ++ | +++ |
| 98 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-(메틸술포닐)인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 99 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 | <2 | N.A. | N.A. |
| 100 | *N*-(4-(3-(2*H*-테트라졸-5-일)인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 | >2 | + | + |
| 101 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-히드록시인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 102 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-히드록시-*N*-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 103 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-*N*-메톡시인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 104 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로인돌린-3-카르복실산 | >2 | ++ | +++ |
| 105 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로인돌린-3-카르복실산 | >2 | +++ | ++++ |
| 107 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메톡시인돌린-3-카르복실산 | <2 | N.A. | N.A. |
| 108 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-메톡시인돌린-3-카르복실산 | <2 | N.A. | + |

[0966]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 109 | 1-(5-플루오로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | >2 | ++ | +++ |
| 110 | 1-(5-시아노-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | <2 | N.A. | N.A. |
| 112 | 메틸 1-(5-(디플루오로메틸)-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 | <2 | N.A. | N.A. |
| 113 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-*1H*-인다졸-3-카르복실산 | <2 | N.A. | + |
| 115 | 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 | >2 | +++ | +++ |
| 116 | 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 | >2 | ++ | ++ |
| 118 | (*R*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | <2 | N.A. | + |
| 119 | (*S*)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 120 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 121 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르보니트릴 | <2 | N.A. | N.A. |
| 122 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-*N*,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드 | <2 | N.A. | N.A. |
| 123 | (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올 | <2 | N.A. | +++ |
| 125 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퍼리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | >2 | ++++ | ++++ |

[0967]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 126 | 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 128 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)아세트산 | >2 | +++ | +++ |
| 129 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | >2 | +++ | +++ |
| 130 | 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세테이트 | <2 | N.A. | N.A. |
| 133 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세트아미드 | <2 | N.A. | + |
| 134 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)아세토니트릴 | <2 | N.A. | + |
| 135 | *N*-(4-(3-((2*H*-테트라졸-5-일)메틸)-1*H*-인돌-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-아민 | <2 | N.A. | + |
| 136 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸아세트아미드 | <2 | N.A. | ++ |
| 137 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)-*N*-(시아노메틸)아세트아미드 | <2 | N.A. | ++ |
| 138 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | >2 | +++ | +++ |
| 139 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 140 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트산 | >2 | +++ | +++ |
| 141 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인다졸-3-일)아세트산 | >2 | ++ | + |

[0968]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 142 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-3-일)프로판산 | <2 | N.A. | +++ |
| 145 | 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 | <2 | N.A. | N.A. |
| 146 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 147 | (*R*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | <2 | N.A. | ++ |
| 148 | (*S*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 149 | 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 | <2 | N.A. | N.A. |
| 150 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 151 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 152 | (*S*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 153 | (*R*)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++ | ++ |
| 154 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 156 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 157 | 2-(1-(5-클로로-2-((2-에틸-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |

[0969]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 158 | 2-(1-(5-클로로-2-((2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 159 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸이소인돌린-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 160 | 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 메탄술폰산 | >2 | ++++ | ++++ |
| 161 | 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-인돌-1-일)아세트산 | >2 | + | + |
| 162 | 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인다졸-1-일)아세트산 | <2 | N.A. | N.A. |
| 163 | 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 | >2 | + | + |
| 164 | 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-6-카르보니트릴 | <2 | N.A. | ++++ |
| 167 | 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실산 | >2 | +++ | ++ |
| 169 | 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.4]노난-4-카르복실산 | >2 | ++ | + |

[0970]

[0971] N.A.: 이용가능하지 않음.

[0972] 표 1 및 2에서, IC50, EC2x 및 EC50 값은 각각 100 nM 이하의 값에 대해 "++++"로; "++++"보다 높지만 500 nM 이하의 값에 대해 "+++"로; "+++"보다 높지만 1 μM 이하의 값에 대해 "++"로; 및 1 μM 초과의 값에 대해 "+"로 나타낸다.

[0973] B. 합성 실시예

[0974] 장비 설명

[0975] NMR 스펙트럼을 400 MHz ($^{1}$H), 376 MHz ($^{19}$F) 또는 75 MHz ($^{13}$C)에서 작동하는 배리안 머큐리 분광계로 측정하였다. 샘플에 사용된 용매는 각각의 화합물에 대한 실험 절차에 명시되어 있다. 화학적 이동은 백만분율 (ppm, δ 단위)로 표현된다. 커플링 상수는 헤르츠 (Hz)의 단위이다. 분할 패턴은 겉보기 다중도를 기재하고, s (단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), quint (오중선), m (다중선), br (넓음)로서 지정된다.

[0976] 하기 시스템을 LCMS에 사용하였다: 애질런트 6120 (이원 구배 모듈 펌프), 엑스브리지 분석 칼럼 $C_{18}$, 5 μm, 4.6 x 50 mm, 25℃, 5 μL 주입 부피, 2 mL/분, 하기 시기에 따른 수성 0.1% 아세트산암모늄 중 아세토니트릴의 구배 사용:

| 시간 (분) | 아세토니트릴 (%) | 0.1% 수성 암모늄 아세테이트 (%) |
|---|---|---|
| 0.50 | 5 | 95 |
| 4.50 | 95 | 5 |
| 6.00 | 95 | 5 |

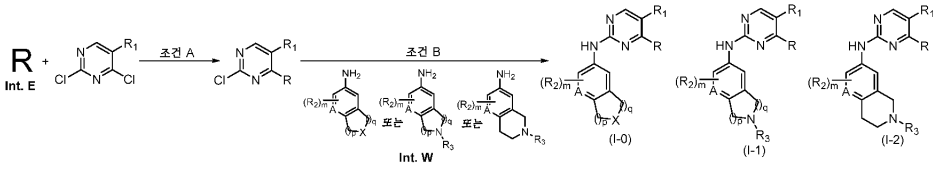
[0977]

[0978] 실험 절차: 모든 반응은 달리 명시되지 않는 한 건조 질소의 분위기 하에 수행되었다. TLC 플레이트를 u.v. 광으로 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 유리 칼럼을 사용하는 실리카 겔 (40-60 μm) 상에서의 칼럼 크로마토그래피를 지칭한다. 다르게는, 220 또는 254 nm에서의 u.v. 검출 및 바이오타지 정상 또는 역상 실리카 카트리지를 사용하는 바이오타지 SP1 또는 바이오타지 이솔레라 시스템을 이용하여 자동화 크로마토그래피를 수행하였다. 추가의 세부사항은 관련 실험 절차 하에 찾아볼 수 있다.

[0979] 일반적 방법 및 제조

[0980] 화학식 (I-0), (I-1), (I-2), (I), (II), (II-1), (II-2) 또는 (II-2')의 화합물, 또는 중간체 및 구체적 실시예는 본원에 기재된 합성 방법을 통해 제조된다. 실험 절차에서, 반응 조건, 예컨대 온도, 용액의 농도, 용매의 부피, 마이크로웨이브 조건의 적용, 반응의 지속기간 또는 그의 조합에 대한 변형이 본 발명의 일부로서 고려되고, 구체적으로 언급된 산, 염기, 시약, 커플링 시약, 용매 등 이외에, 대안적 적합한 산, 염기, 시약, 커플링 시약, 용매 등이 사용될 수 있고, 본 발명의 범주 내에 포함된다. 모든 가능한 기하 이성질체, 입체이성질체, 염 형태는 본 발명의 범주 내에서 고려된다.

[0981] 피리미딘 화합물의 반응식 및 합성 절차:

[0982] 


[0983] 조건 A1: DMF 중 Int. E (또는 상업적으로 입수가능한 시약) (1.0 당량)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 1.2 당량)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 0℃에서 5-$R_1$ 치환된 2,4-디클로로피리미딘 (1.0-1.3 당량)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 얼음-$H_2O$로 켄칭하였다. 조 생성물을 정제하여 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘을 제공하였다.

[0984] 조건 A2: DMF 중 5-$R_1$ 치환된 2,4-디클로로피리미딘 (1.0-1.5 당량)의 용액에 탄산칼륨 (2.0 당량) 및 Int. E (또는 상업적으로 입수가능한 시약) (1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, $H_2O$로 희석하고, EA로 추출하였다. 조 생성물을 정제하여 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘을 제공하였다.

[0985] 조건 A3: n-부탄올 중 Int. E (또는 상업적으로 입수가능한 시약) (1.0 당량)의 용액에 5-$R_1$ 치환된 2,4-디클로로피리미딘 (1.0-1.5 당량) 및 DIPEA (1.0-2.0 당량)를 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 조 생성물을 정제하여 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘을 제공하였다.

[0986] 조건 B1: 2-메톡시에탄올 중 Int. W (1.0-1.4 당량)의 용액에 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘 (1.0 당량) 및 EtOH 용액 중 HCl (3.0 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 20시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 및/또는 정제용-HPLC에 의해 정제하였다.

[0987] 조건 B2: 이소프로판올 중 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘 (1.0 당량)의 용액 및 Int. W (1-1.3 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.0-3.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 20시간 동안 교반하고,

실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH ~8로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 및/또는 정제용-HPLC에 의해 정제하였다.

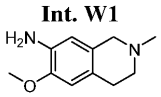
[0988] 조건 B3: 이소프로판올 중 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘 (1.0 당량) 및 Int. W (1-1.3 당량)의 용액에 $TsOH \cdot H_2O$ (1.0-1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 pH ~8로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 및/또는 정제용-HPLC에 의해 정제하였다.

[0989] 조건 B4: 디옥산 중 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘 (1.0 당량)의 용액에 Int. W (1.0-1.2 당량), $Pd_2(dba)_3$ (0.2 당량), Xantphos (0.2 당량), 및 탄산칼륨 (2.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 및/또는 정제용-HPLC에 의해 정제하였다.

[0990] 구체적 예에 따라, 조건 A와 B 사이에 4-R 및 5-$R_1$ 치환된 2-Cl-피리미딘의 추가 전환, 및 조건 B 후에 추가 전환이 있었다.

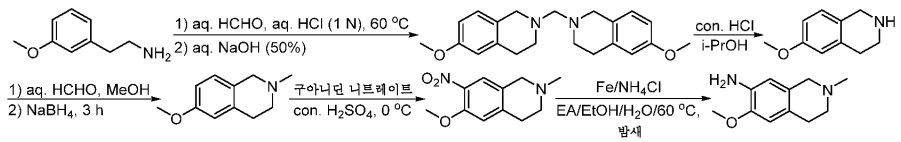
[0991] 중간체

[0992] **Int. W1**



[0993] 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[0994]




[0995] 단계 1: 수성 HCl 용액 (1 N, 192 mL, 192 mmol) 중 2-(3-메톡시페닐)에탄아민 (20.0 g, 132.27 mmol, 19.23 mL)의 혼합물에 포름알데히드의 수용액 (37% w.t., 41.64 g, 529.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 50% 수성 NaOH 용액 (17.44 g, 218 mmol)을 0℃에서 적가하여 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 비스(6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄을을 백색 고체 (23 g, 100% 수율)로서 제공하였다.

[0996] 단계 2: i-PrOH (200 mL) 중 비스(6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메탄 (28 g, 82.73 mmol)의 현탁액에 진한 HCl (15.20 g, 182.01 mmol, 15.3 mL)을 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. MTBE (70 mL)를 상기 혼합물에 첨가하고, 현탁액을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 케이크를 MTBE/i-PrOH의 혼합물 (100 mL, 1/1 v/v)로 세척하고, 건조시켜 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 DCM (300 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물에 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 분리한 후, 수성 층을 DCM (50 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 황색 오일 (10 g, 75% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 164 $[M+H]^+$.

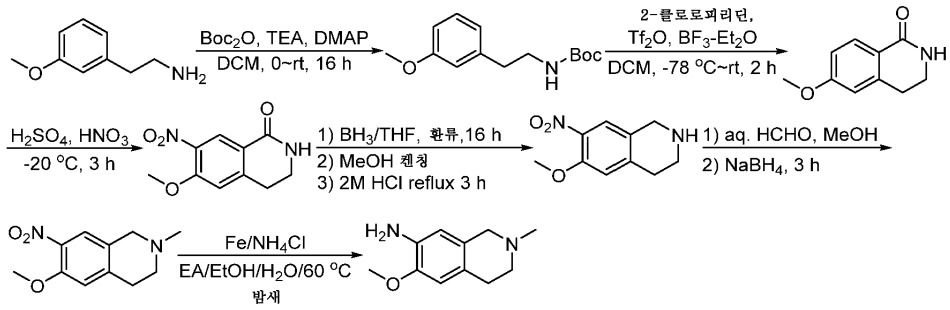
[0997] 단계 3: MeOH (30 mL) 중 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.63 g, 9.99 mmol)의 용액에 실온에서 수성 포름알데히드 (37% w/w, 4.8 g, 59.92 mmol, 1.67 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 여기에 $NaBH_4$ (1.13 g, 29.96 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 빙수 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (20 mL x 5)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 황색 오일 (1.7 g, 96% 수율)로

서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M+H]^+$.

[0998] 단계 4: 진한 황산 (4 mL)의 사전-냉각된 용액 (0℃)에 0℃에서 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (2 g, 11.28 mmol), 및 구아니딘 니트레이트 (1.17 g, 9.59 mmol)를 후속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 빙수 (20 mL)로 켄칭하고, 수성 NaOH 용액 (4 N)을 사용하여 pH 10-11로 염기성화시키고, DCM (50 mL x 4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 100% v/v, PE/EA = 1/1 v/v, EA 100% v/v에 이어서 DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 황색 고체 (0.9 g, 36% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 223 $[M+H]^+$.

[0999] 단계 5: EA (32 mL), $H_2O$ (16 mL), 및 EtOH (144 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (4.2 g, 14.40 mmol)의 용액에 Fe 분말 (5.5 g, 93.99 mmol) 및 암모니아 클로라이드 (793.96 mg, 13.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 48시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 메탄올 (30 mL x 3)로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1 v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 히드로클로라이드를 황색 고체 (4.5 g, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 193 $[M+H]^+$.

[1000] 대안적 합성 방법:

[1001] 


[1002] 단계 1: DCM (100 mL) 중 트리에틸아민 (13.38 g, 132.27 mmol, 18.44 mL), 2-(3-메톡시페닐)에탄아민 (10 g, 66.13 mmol) 및 DMAP (807.96 mg, 6.61 mmol)의 용액에 $Boc_2O$ (15.88 g, 72.75 mmol, 16.70 mL)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 빙수 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($SiO_2$, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (3-메톡시페네틸)카르바메이트 (14.6 g, 79.06% 수율, 90% 순도)를 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H-56]^+$.

[1003] 단계 2: $CH_2Cl_2$ (50 mL) 중 tert-부틸 (3-메톡시페네틸)카르바메이트 (7 g, 27.85 mmol) 및 2-클로로피리딘 (4.74 g, 41.78 mmol, 3.92 mL)의 용액에 -78℃에서 $CH_2Cl_2$ (5 mL) 중 $Tf_2O$ (8.64 g, 30.64 mmol, 5.15 mL)의 용액을 첨가하였다. 20분 후에, $BH_3{\cdot}Et_2O$ (19.77 g, 139.26 mmol)를 상기 용액에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 조심스럽게 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 $CH_2Cl_2$ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($SiO_2$, 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 5/1/0에서 10/10/1)에 의해 정제하여 6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.4 g, 68.89% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M+H]^+$.

[1004] 단계 3: 진한 $H_2SO_4$ (50 mL) 중 6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (3.8 g, 21.44 mmol, 9.62 mL)의 용액에 $HNO_3$ (2.16 g, 22.29 mmol, 65% 순도)를 -20℃에서 적가하였다. 혼합물을 -20℃ 내지 -25℃에서 3시간 동안 교반하고, 빙수 (300 mL)에 부었다. 수성 층을 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층

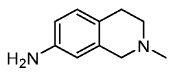
을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 ($SiO_2$, 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 10/1/0~10/10/1)에 의해 정제하여 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (2.02 g, 40.78% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 223 $[M+H]^+$.

[1005] 단계 4: THF (200 mL) 중 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (2.02 g, 9.09 mmol)의 용액에 1 M $BH_3$/THF (45.46 mmol, 45.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 20시간 동안 교반하고, 메탄올 (30 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 2 N HCl (50 mL) 중에서 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 수성 수산화 암모늄으로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.89 g, 100.00% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M+H]^+$.

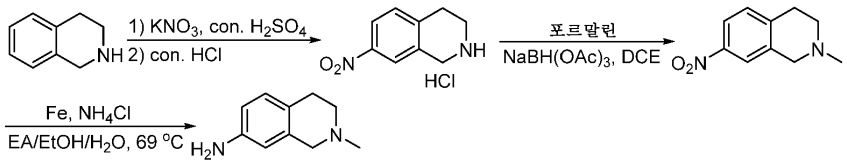
[1006] 단계 5: 메탄올 (30 mL) 중 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.89 g, 9.08 mmol, 9.62 mL)의 용액에 실온에서 포름알데히드 (1.64 g, 54.46 mmol, 1.51 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, $NaBH_4$ (1.03 g, 27.23 mmol)를 상기 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 빙수 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (20 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.4 g, 69.40% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 223 $[M+H]^+$.

[1007] 단계 6: EtOAc (2 mL), $H_2O$ (1 mL), 및 EtOH (10 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.3 g, 5.85 mmol)의 용액에 Fe (2.19 g, 39.19 mmol) 및 암모니아 클로라이드 (284.74 mg, 5.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 메탄올 (30 mL x 3)로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1 v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 히드로클로라이드를 황색 고체 (0.85 g, 75.6% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 193 $[M+H]^+$.

**Int. W2**

[1008] 

[1009] 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1010] 

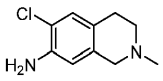

[1011] 단계 1: 진한 황산 (20 mL) 중 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (4.8 g, 36.04 mmol)의 빙냉 용액에 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 질산칼륨 (4.01 g, 47.21 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 얼음 (100 g)에 붓고, $NH_3 \cdot H_2O$를 사용하여 pH ~9로 조정하고, $CH_2Cl_2$ (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에서 결정화하여 7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드를 황색 고체 (4.2 g, 54% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/: 179 $[M+H]^+$.

[1012] 단계 2: 건조 1,2-디클로로에탄 (200 mL) 중 7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드 (5.0 g, 23.29 mmol)의 교반 혼합물에 포르말린 (37% 수성 포름알데히드, 2.0 mL, 25.86 mmol), 및 이어서 트리아세톡시보로히드라이드 (19.81 g, 104.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 격렬히 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (400 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (400 mL)으로 천천히 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (100 mL x 4)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 갈색 고체 (3.8 g, 85% 수

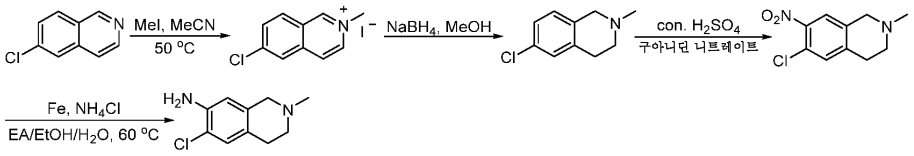
율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/: 193 $[M+H]^+$.

[1013] 단계 3: EA (10 mL), EtOH (100 mL), 및 $H_2O$ (20 mL) 중 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (3.8 g, 19.77 mmol), Fe (5.52 g, 98.85 mmol), $NH_4Cl$ (15.86 g, 296.54 mmol)의 현탁액을 70℃에서 24시간 동안 격렬히 교반하였다. 여과한 후, 케이크를 EA/EtOH의 혼합 용매 (100 mL, 10/1, v/v)로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 MeOH, 0%에서 25% v/v)에 의해 정제하여 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (1.84 g, 57% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 163 $[M+H]^+$.

**Int. W3**

[1014] 

[1015] 6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

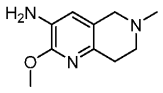
[1016] 


[1017] 단계 1: MeCN (15 mL) 중 6-클로로이소퀴놀린 (2.0 g, 12.22 mmol)의 용액에 실온에서 MeI (5.21 g, 36.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 50℃에서 2일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 6-클로로-2-메틸이소퀴놀린-2-윰 아이오다이드를 황색 고체 (3.2 g, 86% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M]^+$.

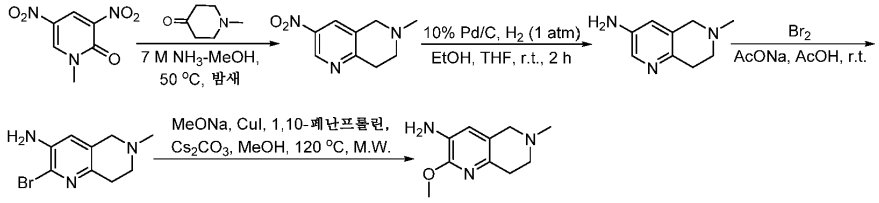
[1018] 단계 2: MeOH (8 mL) 중 6-클로로-2-메틸이소퀴놀린-2-윰 아이오다이드 (200 mg, 0.65 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (127.06 mg, 3.36 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH ~9로 조정하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 황색 고체 (90 mg, 44% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 182 $[M+H]^+$.

[1019] 단계 3&4: 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 대신 6-클로로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용한, Int. W1의 단계 4&5와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 197 $[M+H]^+$.

**Int. W4**

[1020] 

[1021] 2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민

[1022] 


[1023] 단계 1: $NH_3$/MeOH (7 N, 50 mL) 중 1-메틸-3,5-디니트로-피리딘-2-온 (4.5 g, 22.60 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-온 (2.81 g, 24.86 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 50℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을

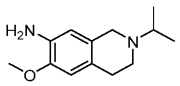
분리하고, 수성 층을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-메틸-3-니트로-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘을 적색 고체 (2.84 g, 65% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 194 $[M+H]^+$.

[1024] 단계 2: 에탄올 (35 mL) 및 THF (35 mL) 중 6-메틸-3-니트로-7,8-디히드로-5H-1,6-나프티리딘 (1.3 g, 6.73 mmol)의 용액에 10% Pd/C (817.20 mg)를 첨가하고, 혼합물을 $H_2$ (1 atm) 하에 2시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 케이크를 EtOH (5 mL x 2)로 세척하고, 여과물을 농축시켜 6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민을 황색 고체 (1.1 g, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 164 $[M+H]^+$.

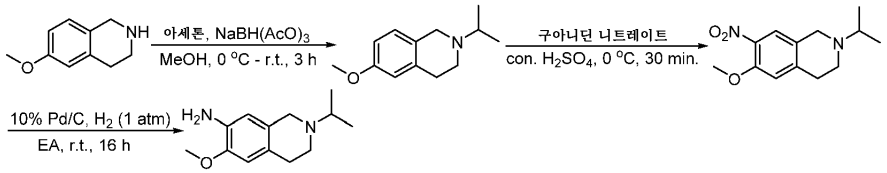
[1025] 단계 3: 아세트산 (25 mL) 중 6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 (1.2 g, 7.35 mmol) 및 AcONa (1.21 g, 14.70 mmol)의 용액에 실온에서 브로민 (1.17 g, 7.35 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 mL) 및 물 (30 mL) 중에 희석하고, $NaHCO_3$을 사용하여 pH ~9로 천천히 조정하였다. 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 2-브로모-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민을 황색 고체 (570 mg, 32%)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 242 [M+H].

[1026] 단계 4: MeOH (2 mL) 중 2-브로모-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 (250 mg, 1.03 mmol), 탄산세슘 (672.86 mg, 2.07 mmol) 및 MeONa (83.67 mg, 1.55 mmol)의 혼합물에 CuI (19.67 mg, 103.26 umol) 및 1,10-페난트롤린 1수화물 (40.94 mg, 206.51 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$에 의해 보호된 마이크로웨이브 조건 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 잔류물을 정제용-TLC (DCM/MeOH = 15/1, v/v)에 의해 정제하여 2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민을 황색 고체 (74 mg, 37% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 194 $[M+H]^+$.

**Int. W5**

[1027] 

[1028] 2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1029] 

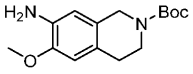

[1030] 단계 1: MeOH (10 mL) 중 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (340 mg, 2.08 mmol)의 혼합물에 아세톤 (725.93 mg, 12.50 mmol, 917.74 uL)을 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH(AcO)_3$ (6.25 mmol)을 상기 혼합물에 0℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (10 mL)으로 0℃에서 켄칭하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 백색 고체 (150 mg, 35% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 206 $[M+H]^+$.

[1031] 단계 2: 6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 대신 2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용한, Int. W1의 단계 4와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 251 $[M+H]^+$.

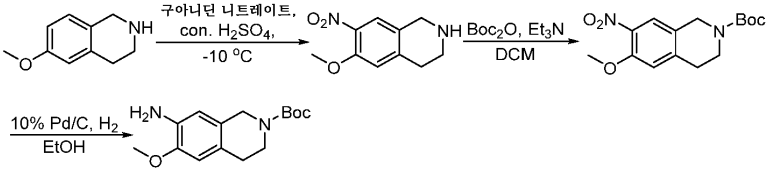
[1032] 단계 3: EA (6 mL) 중 2-이소프로필-6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (200 mg, 799.06 umol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (30 mg, 799.06 umol)의 혼합물을 $H_2$ (1 atm) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용-TLC (DCM/MeOH = 10/1, v/v)로 정제하여 2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 백색 고체 (50 mg, 28% 수율)로서 제공하였다. LC-MS

(ESI) m/z: 221 $[M+H]^+$.

**Int. W6**

[1033] 

[1034] tert-부틸 7-아미노-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

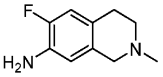
[1035] 


[1036] 단계 1: 진한 $H_2SO_4$ (5 mL)의 차가운 용액에 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.0 g, 1.84 mmol)을 -10℃ 하에 첨가하였다. 구아니딘 니트레이트 (758 mg, 6.13 mmol)를 -10℃에서 상기 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 교반하고, 냉수 (20 mL)에 붓고, 수성 NaOH 용액 (4 N)을 사용하여 pH ~8로 조정하고, EA (40 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 100% v/v에 이어서 DCM/MeOH = 10/1, v/v)에 의해 정제하여 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 황색 고체 (200 mg, 16% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M+H]^+$.

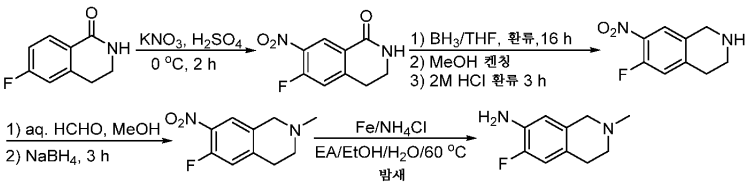
[1037] 단계 2: DCM (5 mL) 중 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (100 mg, 0.48 mmol), $Boc_2O$ (157 mg, 0.72 mmol), 및 $Et_3N$ (97 mg, 0.96 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 100% v/v에 이어서 DCM/MeOH = 10/1, v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 황색 오일 (150 mg, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M-100+1]^+$.

[1038] 단계 3: EtOH (5 mL) 중 tert-부틸 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (150 mg, 0.48 mmol) 및 10% Pd/C (50 mg)의 혼합물을 $H_2$ (1 atm) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 7-아미노-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트를 황색 고체 (110 mg, 81% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 223 $[M-55]^+$.

**Int. W7**

[1039] 

[1040] 6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

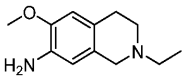
[1041] 


[1042] 단계 1: $H_2SO_4$ (9 mL) 중 6-플루오로-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (900 mg, 5.45 mmol)의 용액에 질산칼륨 (578.47 mg, 5.72 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 백색 고체를 침전시키고, 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 6-플루오로-7-니트로-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (1.04 g, 86% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 211 $[M+H]^+$.

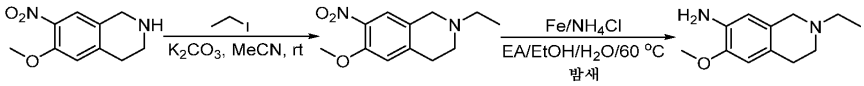
[1043] 단계 2&3&4: 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 대신 6-플루오로-7-니트로-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온을 사용한, Int. W1의 대안적 합성 방법의 단계 4&5&6과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z:

181 $[M+H]^+$.

**Int. W8**

[1044] 

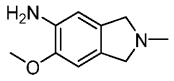
[1045] 2-에틸-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1046] 

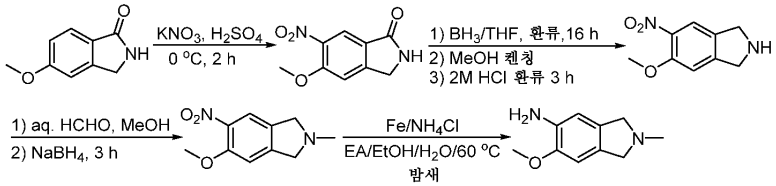

[1047] 단계 1: $CH_3CN$ (10 mL) 중 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (300 mg, 1.44 mmol)의 용액에 아이오도에탄 (224.72 mg, 1.44 mmol, 115.83 μl) 및 $K_2CO_3$ (796.52 mg, 5.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (수성 수산화암모늄을 함유하는 디클로로메탄 중 0-20% 메탄올)에 의해 정제하여 2-에틸-6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (136 mg, 40% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 237 $[M+H]^+$.

[1048] 단계 2: 2-메틸-6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 대신 2-에틸-6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용한, Int. W1의 대안적 합성 방법의 단계 6과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 207 $[M+H]^+$.

**Int. W9**

[1049] 

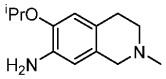
[1050] 6-메톡시-2-메틸이소인돌린-5-아민

[1051] 

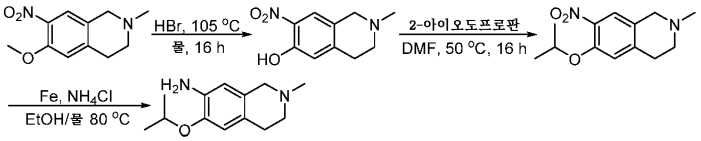

[1052] 단계 1: 6-플루오로-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 대신 5-메톡시이소인돌린-1-온을 사용한, Int. W7의 단계 1과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M+H]^+$.

[1053] 단계 2&3&4: 6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 대신 5-메톡시-6-니트로이소인돌린-1-온을 사용한 Int. W1의 대안적 합성 방법의 단계 4&5&6과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 179 $[M+H]^+$.

**Int. W10**

[1054] 

[1055] 6-이소프로폭시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1056] 

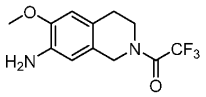

[1057] 단계 1: 물 (5 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (50 mg, 224.98 umol)의 용

액에 1 M 브로민화수소 (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 디클로로메탄/메탄올 (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-올 (46.84 mg, 90% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M+H]^+$.

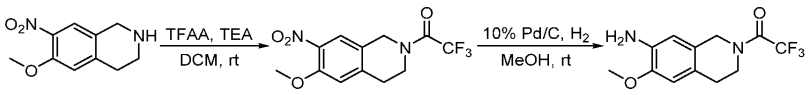
[1058] 단계 2: DMF (2 mL) 중 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-올 (230 mg, 1.10 mmol) 및 2-아이오도프로판 (187.78 mg, 1.10 mmol, 110.46 uL)의 용액에 탄산칼륨 (229.00 mg, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 염수 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상을 분리하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE: 10~50%)에 의해 정제하여 6-이소프로폭시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (240 mg, 87% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 251 $[M+H]^+$.

[1059] 단계 3: 6-메톡시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 5-메톡시-6-니트로이소인돌린-1-온 대신 6-이소프로폭시-2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용한, Int. W1의 대안적 합성 방법의 단계 6과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 221 $[M+H]^+$.

**Int. W11**

[1060] 

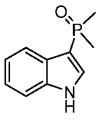
[1061] 1-(7-아미노-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온

[1062] 

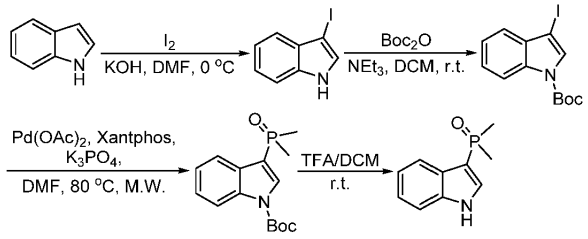

[1063] 단계 1: 디클로로메탄 (15 mL) 중 6-메톡시-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (908 mg, 4.14 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (838.43 mg, 8.29 mmol, 1.15 mL)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (1.04 g, 4.97 mmol, 700.78 uL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온을 황색 고체 (1.26 g, 95% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 305 $[M+H]^+$.

[1064] 단계 2: 메탄올 (30 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(6-메톡시-7-니트로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 (1.33 g, 4.14 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐 (400 mg, 3.76 mmol)의 혼합물을 $H_2$ 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 케이크를 메탄올 (30 mL x 3)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-(7-아미노-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-온을 담황색 고체 (1.14 g, 95% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 275 $[M+H]^+$.

**Int. E1**

[1065] 

[1066] (1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드




[1067]

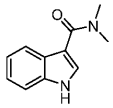
[1068] 단계 1: DMF (40 mL) 중 1H-인돌 (2.34 g, 19.97 mmol) 및 KOH (1.34 g, 23.97 mmol)의 혼합물에 DMF (10 mL) 중 $I_2$ (5.08 g, 19.97 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 냉수 (200 mL)로 희석하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, $H_2O$ (30 mL x 3)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-아이오도-1H-인돌을 황색 고체 (2.58 g, 53% 수율)로서 제공하였다.

[1069] 단계 2: DCM (15 mL) 중 3-아이오도-1H-인돌 (2.4 g, 9.87 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (3.00 g, 4.13 mL, 29.62 mmol), $Boc_2O$ (4.31 g, 19.75 mmol), 및 DMAP (120.64 mg, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-아이오도-1H-인돌-1-카르복실레이트를 갈색 오일 (4.6 g, 100% 수율)로서 제공하였다.

[1070] 단계 3: DMF (8 mL) 중 tert-부틸 3-아이오도인돌-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.91 mmol), 디메틸포스핀 옥시드 (250.19 mg, 3.21 mmol), $Pd(OAc)_2$ (65.42 mg, 0.29 mmol), Xantphos (168.61 mg, 0.29 mmol) 및 $K_3PO_4$ (680.40 mg, 3.21 mmol)의 혼합물을 $N_2$에 의해 보호된 마이크로웨이브 조건 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 100% v/v에 이어서 DCM/MeOH = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 갈색 오일 (1 g, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 294 $[M+H]^+$.

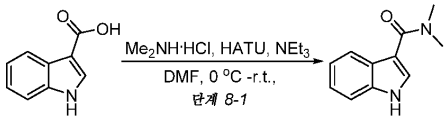
[1071] 단계 4: DCM (6 mL) 중 tert-부틸 3-(디메틸포스포릴)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.41 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, v/v)에 의해 정제하여 (1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (460 mg, 70% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 194 $[M+H]^+$.

**Int. E2**



[1072]

[1073] N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드



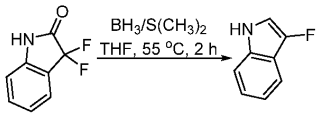

[1074]

[1075] DMF (15 mL) 중 1H-인돌-3-카르복실산 (1.0 g, 6.21 mmol), HATU (4.72 g, 12.41 mmol), 및 디메틸아민 히드로클로라이드 (1.01 g, 12.41 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (2.51 g, 3.46 mL, 24.82 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하고, $H_2O$ (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 5)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드를 백색 고체 (650 mg, 56% 수율)로서 제공하였다. LC-SM (ESI) m/z: 189 $[M+H]^+$.

**Int. E3**

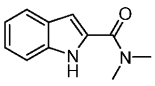
[1076] 

[1077] 3-플루오로-1H-인돌

[1078] 


[1079] 단계 1: THF (5 mL) 중 3,3-디플루오로인돌린-2-온 (300 mg, 1.77 mmol)의 용액에 $BH_3/S(CH_3)_2$ (2 M) (6.21 mmol, 3 mL)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 10% 시트르산 수용액으로 켄칭하고, 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 3-플루오로-1H-인돌 (220 mg, 91.78% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 136.1 $[M+H]^+$.

**Int. E4**

[1080] 

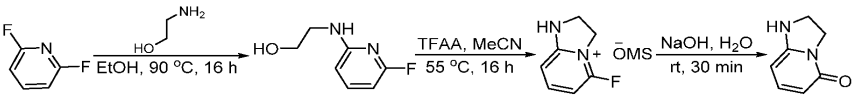
[1081] N,N-디메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드

[1082] 1H-인돌-3-카르복실산 대신 1H-인돌-2-카르복실산을 사용한, Int. E2와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 189 $[M+H]^+$.

**Int. E5**

[1083] 

[1084] 2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5(1H)-온

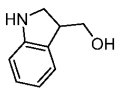
[1085] 


[1086] 단계 1: 에탄올 (40 mL) 중 2,6-디플루오로피리딘 (2.3 g, 19.99 mmol, 1.81 mL) 및 2-아미노에탄올 (12.21 g, 199.86 mmol, 12.09 mL)의 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 ($SiO_2$, 에틸 아세테이트 100%)에 의해 정제하여 2-((6-플루오로피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올 (3 g, 93.24% 수율, 97% 순도)을 무색 액체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 157.2 $[M+H]^+$.

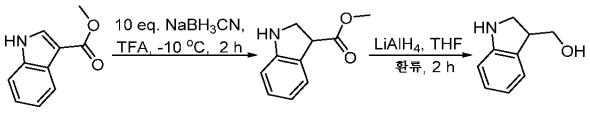
[1087] 단계 2: MeCN (1 mL) 중 2-((6-플루오로피리딘-2-일)아미노)에탄-1-올 (500 mg, 3.20 mmol) 및 (2,2,2-트리플루오로아세틸) 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (1.68 g, 8.00 mmol, 1.13 mL)의 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 55℃에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1088] 단계 3: 조 5-플루오로-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리딘-4-윰 (500 mg, 3.59 mmol)의 부분을 물 (25 mL) 중에 용해시키고, 물 236.18 uL 중 NaOH (503.05 mg, 12.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30시간 동안 교반하고, 진한 HCl로 중화시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 DCM 중에 현탁시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5(1H)-온 (100 mg, 10.22% 수율, 50% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 137.1 $[M+H]^+$.

**Int. E6**

[1089] 

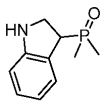
[1090] 인돌린-3-일메탄올

[1091] 

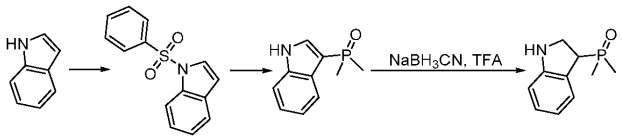

[1092] 단계 1: TFA (30 mL) 중 메틸 1H-인돌-3-카르복실레이트 (1.75 g, 9.99 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$ (6.28 g, 99.90 mmol)을 -10℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 동일한 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 수성 NaOH (10%, 100 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 인돌린-3-카르복실레이트 (0.54 g, 1.52 mmol, 50% 순도)를 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M+H]^+$.

[1093] 단계 2: THF (10 mL) 중 메틸 인돌린-3-카르복실레이트 (0.2 g, 1.13 mmol)의 용액을 THF 중 1.0 M $LiAlH_4$ (94.24 mg, 2.48 mmol)로 처리하고, 환류하에 2시간 동안 교반하였다. 메탄올 (10 mL)을 조심스럽게 첨가하여 혼합물을 켄칭하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 0~10%)에 의해 정제하여 인돌린-3-일메탄올을 무색 오일 (90 mg, 53% 수율)로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 150 $[M+H]^+$.

**Int. E7**

[1094] 

[1095] 인돌린-3-일디메틸포스핀 옥시드

[1096] 

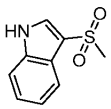

[1097] 단계 1: THF (20 mL) 중 인돌 (2 g, 17.07 mmol)의 용액에 NaH (819.40 mg, 20.49 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 벤젠술포닐 클로라이드 (3.62 g, 20.49 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 빙수 (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 9/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(페닐술포닐)-1H-인돌을 무색 오일 (3.8 g, 87% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 258 $[M+H]^+$.

[1098] 단계 2: $CH_3CN$ (30 mL) 중 1-(페닐술포닐)-1H-인돌 (500 mg, 1.94 mmol) 및 $AgNO_3$ (330.34 mg, 1.94 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 디메틸포스핀 옥시드 (455.00 mg, 5.83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 (1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드를 황색 오일 (150 mg, 13% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 194 $[M+H]^+$.

[1099] 단계 3: TFA (5 mL) 중 (1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드 (175 mg, 905.88 umol)의 용액에 배치 중 $NaBH_3CN$ (570.71 mg, 9.06 mmol)을 -5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 2 N NaOH 용액을 사용하여 pH 9-10으로 조정하고, 디클로로메탄/메탄올 (10/1)로 희석하였다. 수성 상을 디클로로메탄/메탄올

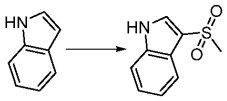
(10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 인돌린-3-일디메틸포스핀 옥시드를 무색 오일 (40 mg, 14% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$.

**Int. E8**



[1100]

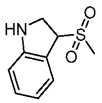
[1101] 3-(메틸술포닐)-1H-인돌



[1102]

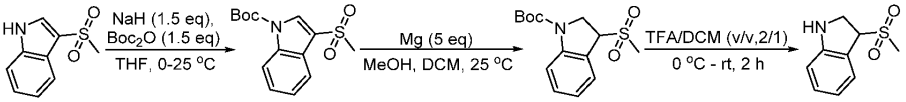
[1103] THF (20 mL) 중 인돌 (1 g, 8.54 mmol)의 용액에 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.05 g, 9.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 트리에틸보란 (920.15 mg, 9.39 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (1.08 g, 9.39 mmol, 726.77 uL)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 5/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸술포닐-1H-인돌을 담황색 고체 (810 mg, 46% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$.

**Int. E9**



[1104]

[1105] 3-(메틸술포닐)인돌린




[1106]

[1107] 단계 1: THF (5 mL) 중 3-메틸술포닐-1H-인돌 (546 mg, 2.8 mmol)의 용액에 NaH (172 mg, 4.3 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 $Boc_2O$ (934 mg, 4.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (10 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 칼럼 (PE/EA = 5/1)을 통해 정제하여 tert-부틸 3-(메틸술포닐)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 황색 고체 (530 mg, 64% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 296 $[M+H]^+$.

[1108] 단계 2: 디클로로메탄 (14 mL) 및 메탄올 (52 mL) 중 tert-부틸 3-(메틸술포닐)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (530 mg, 1.70 mmol)의 교반 용액에 마그네슘 (207.mg, 8.52 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (60 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (60 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10%에서 20% 에틸 아세테이트로 용리함)를 통해 정제하여 tert-부틸 3-(메틸술포닐)인돌린-1-카르복실레이트 (260 mg, 49% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 298 $[M+H]^+$.

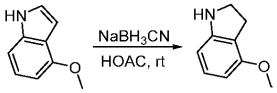
[1109] 단계 3: 디클로로메탄 (4 mL) 중 tert-부틸 3-(메틸술포닐)인돌린-1-카르복실레이트 (260 mg, 0.831 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (2 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 3-메틸술포닐)인돌린을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI)

m/z: 198 $[M+H]^+$.

**Int. E10**

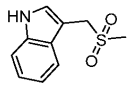
[1110] 

[1111] 4-메톡시인돌린

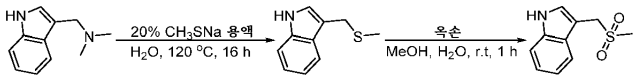
[1112] 


[1113] AcOH (5 mL) 중 4-메톡시-1H-인돌 (500 mg, 3.40 mmol)의 용액에 소듐 시아노보로히드라이드 (895.00 mg, 13.59 mmol)를 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 물 (40 mL)로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 4-메톡시인돌린 (500 mg, 79% 수율)을 제공하였으며, 이를 즉시 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 150 $[M+H]^+$.

**Int. E11**

[1114] 

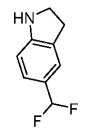
[1115] 3-((메틸술포닐)메틸)-1H-인돌

[1116] 

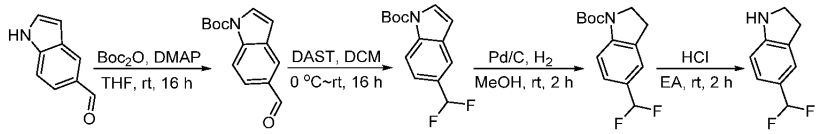

[1117] 단계 1: 물 (15 mL) 중 1-(1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (1 g, 5.74 mmol)의 현탁액에 물 중 20% 소듐 메탄티올레이트 (402.25 mg, 5.74 mmol, 5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 105℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 0.5 M HCl 수용액 (40 mL), 포화 중탄산나트륨 수용액 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 10/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-((메틸티오)메틸)-1H-인돌을 백색 고체 (594 mg, 55% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M+H]^+$.

[1118] 단계 2: 3-((메틸술포닐)메틸)-1H-인돌. 메탄올 (0.5 mL) 중 3-((메틸티오)메틸)-1H-인돌 (250 mg, 1.34 mmol)의 용액에 옥손 (904.90 mg, 1.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA= 10/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(메틸술포닐메틸)-1H-인돌을 백색 고체 (139 mg, 47% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 210 $[M+H]^+$.

**Int. E12**

[1119] 

[1120] 5-(디플루오로메틸)인돌린

[1121] 

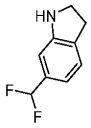

[1122] 단계 1: THF (15 mL) 중 DMAP (896.50 mg, 7.34 mmol), 1H-인돌-5-카르브알데히드 (986.30 mg, 6.79 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.63 g, 7.47 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 10 mL를 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 5-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트 (1.4 g, 84% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 246 $[M+H]^+$.

[1123] 단계 2: DCM (20 mL) 중 tert-부틸 5-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.04 mmol)의 용액에 0℃에서 N-에틸-N-(트리플루오로-술파닐)에탄아민 (1.64 g, 10.19 mmol, 1.35 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE, 1/9)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-(디플루오로메틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 백색 고체 (336 mg, 62% 수율)로서 제공하였다.

[1124] 단계 3: MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 5-(디플루오로메틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (200 mg, 748.30 umol) 및 팔라듐 (79.63 mg, 748.30 umol)의 혼합물을 $N_2$ 분위기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 tert-부틸 5-(디플루오로메틸)인돌린-1-카르복실레이트를 황색 오일 (200 mg, 99% 수율)로서 제공하였다.

[1125] 단계 4: HCl-EA (568.67 mg, 15.60 mmol, 710.84 uL) 중 tert-부틸 5-(디플루오로메틸)인돌린-1-카르복실레이트 (200 mg, 742.70 umol)의 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 5-(디플루오로메틸)인돌린을 백색 고체 (126.59 mg, 81% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 170 $[M+H]^+$.

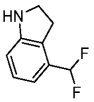
**Int. E13**

[1126] 


[1127] 6-(디플루오로메틸)인돌린

[1128] 1H-인돌-5-카르브알데히드 대신 1H-인돌-6-카르브알데히드를 사용한, Int. E12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 170 $[M+H]^+$.

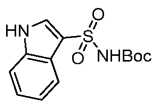
**Int. E14**

[1129] 

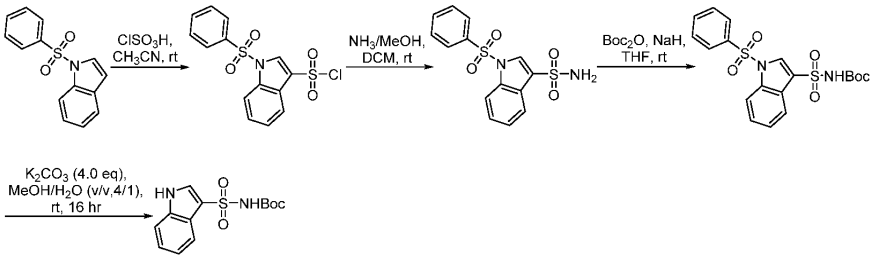

[1130] 4-(디플루오로메틸)인돌린 히드로클로라이드

[1131] 1H-인돌-5-카르브알데히드 대신 1H-인돌-4-카르브알데히드를 사용한, Int. E12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 170 $[M+H]^+$.

**Int. E15**

[1132] 

[1133] tert-부틸 ((1H-인돌-3-일)술포닐)카르바메이트




[1134]

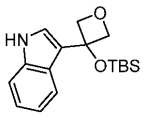
[1135] 단계 1: 무수 $CH_3CN$ (10 mL) 중 1-(페닐술포닐)-1H-인돌 (1 g, 3.89 mmol)의 용액에 클로로술폰산 (1.36 g, 11.66 mmol, 776.33 uL)을 0℃에서 조심스럽게 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 4시간에 걸쳐 가온하고, 밤새 교반하고, 빙수 (50 mL)에 붓고, 디클로로메탄 (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 중탄산나트륨 수용액 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-술포닐 클로라이드를 백색 고체 (868 mg, 63% 수율)로서 제공하였다.

[1136] 단계 2: $CH_2Cl_2$ (16 mL) 중 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-술포닐 클로라이드 (800 mg, 2.25 mmol)의 용액에 $NH_3$/MeOH (960.00 mg, 56.47 mmol, 8 mL)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물 (20 mL)로 희석하고, $CH_2Cl_2$ (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M HCl (20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-술폰아미드를 백색 고체 (639 mg, 84% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 359 $[M+Na]^+$.

[1137] 단계 3: THF (10 mL) 중 1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-술폰아미드 (1.03 g, 3.06 mmol)의 용액에 NaH (612 mg, 15.31 mmol, 미네랄 오일 중 60% 현탁됨)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 $Boc_2O$ (2.67 g, 12.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄/메탄올 (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 9/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-일)술포닐)카르바메이트 (438 mg, 31% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 381 $[M+H-56]^+$.

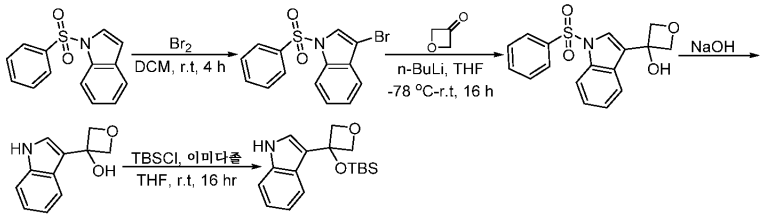
[1138] 단계 4: 메탄올 (8 mL) 및 $H_2O$ (2 mL) 중 tert-부틸 ((1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-일)술포닐)카르바메이트 (438 mg, 1.00 mmol) 및 $K_2CO_3$ (553.90 mg, 4.01 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 아세트산을 사용하여 pH 5로 산성화시키고, 분리하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피 ($H_2O$/메탄올)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((1H-인돌-3-일)술포닐)카르바메이트를 백색 고체 (200 mg, 67% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 319 $[M+Na]^+$.

**Int. E16**




[1139]

[1140] 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1H-인돌

[1141] 

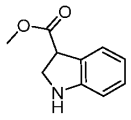

[1142] 단계 1: DCM (60 mL) 중 1-(페닐술포닐)-1H-인돌 (2 g, 7.38 mmol)의 용액에 브로민 (1.18 g, 7.38 mmol, 378.23 uL)을 적가하였다. 이어서, 적색 반응 혼합물을 25℃에서 4.5시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (50 mL)에 붓고, 분리하였다. 유기 층을 포화 티오황산나트륨 수용액 (50 mL), 물 (50 mL), 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (20% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-1-(페닐술포닐)-1H-인돌을 백색 고체 (1.5 g, 57% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 336 $[M+H]^+$.

[1143] 단계 2: THF (5 mL) 중 3-브로모-1-(페닐술포닐)-1H-인돌 (200 mg, 0.595 mmol)의 용액에 2.5 M 부틸리튬 (0.36 mL, 0.892 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 옥세탄-3-온 (85.74 mg, 1.19 mmol, 76.55 uL)을 -78℃에서 첨가하였다. -78℃에서 30분 후, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 수용액 (30 mL)에 붓고, 분리하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (10% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올을 담황색 고체 (110 mg, 53% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$.

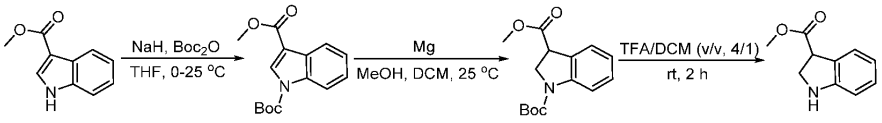
[1144] 단계 3: 2 M NaOH 용액 (5 mL) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합 용매 중 3-(1-(페닐술포닐)-1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올 (383 mg, 1.16 mmol)의 용액을 85℃에서 16시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 분리하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10%-100% EA/PE)에 의해 정제하여 3-(1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올을 담황색 고체 (182 mg, 79% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 190 $[M+H]^+$.

[1145] 단계 4: DMF (6 mL) 중 3-(1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올 (600 mg, 3.01 mmol)의 용액에 tert-부틸클로로디메틸실란 (1.14 g, 7.53 mmol, 1.40 mL) 및 이미다졸 (615.25 mg, 9.04 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10%-100% EA/PE)를 통해 정제하여 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1H-인돌을 담황색 고체 (890 mg, 92% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 304 $[M+H]^+$.

**Int. E17**

[1146] 

[1147] 메틸 인돌린-3-카르복실레이트

[1148] 

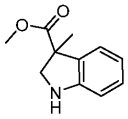

[1149] 단계 1: THF (50 mL) 중 메틸 1H-인돌-3-카르복실레이트 (5 g, 28.54 mmol)의 용액에 NaH (1.71 g, 42.81 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 $Boc_2O$ (9.34 g, 42.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄

용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 5/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 1H-인돌-1,3-디카르복실레이트를 황색 고체 (5.3 g, 64% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$.

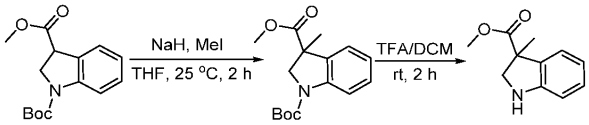
[1150] 단계 2: 디클로로메탄 (60 mL) 및 메탄올 (211 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 1H-인돌-1,3-디카르복실레이트 (2 g, 6.90 mmol)의 교반 용액에 마그네슘 (838.72 mg, 34.51 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (100 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE: 10-20%) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트를 담황색 오일 (1.1 g, 55% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H-56]^+$.

[1151] 단계 3: DCM (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 (500 mg, 1.71 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.25 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL)에 용해시키고 $NaHCO_3$ 수용액 (30 mL x 3)으로 포화시켰다. 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 인돌린-3-카르복실레이트 (308 mg, 94% 수율)를 제공하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 178 $[M+H]^+$.

**Int. E18**

[1152] 

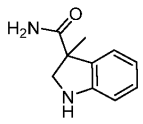
[1153] 메틸 3-메틸인돌린-3-카르복실레이트

[1154] 

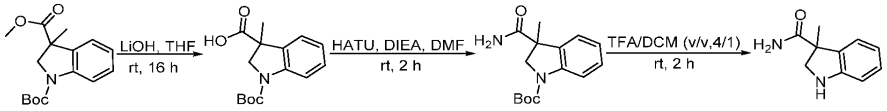

[1155] 단계 1: DMF (8 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 (320 mg, 1.15 mmol) 및 아이오도메탄 (491.36 mg, 3.46 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (50.77 mg, 1.27 mmol, 미네랄 오일 중 60%)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, EA (200 mL)로 희석한 다음, 물 (20 mL x 3) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE: 15%)에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트를 담황색 오일 (244 mg, 70% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 236 $[M+H-56]^+$.

[1156] 단계 2: 디클로로메탄 (4 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 (240 mg, 0.824 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 메틸 3-메틸인돌린-3-카르복실레이트를 추가 정제 없이 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 192 $[M+H]^+$.

**Int. E19**

[1157] 

[1158] 3-메틸인돌린-3-카르복스아미드

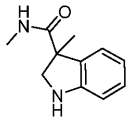
[1159] 


[1160] 단계 1: THF (10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 (500 mg, 1.63 mmol)의 용액에 LiOH 수용액 (2 N, 5 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 0℃에서 1 M HCl 용액 (10 mL)을 사용하여 pH ~4로 조정하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-인돌린-3-카르복실산 (452 mg)을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 278 $[M+H]^+$.

[1161] 단계 2: DMF (5 mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸-인돌린-3-카르복실산 (452 mg, 1.55 mmol)의 용액에 염화암모늄 (414.1 mg, 7.74 mmol), DIEA (600.4 mg, 4.65 mmol) 및 HATU (765.4 mg, 2.01 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액 (15 mL)으로 희석하고, EA (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (15 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 10/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-카르바모일-3-메틸-인돌린-1-카르복실레이트를 백색 고체 (420 mg, 93% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 277 $[M+H]^+$.

[1162] 단계 3: 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 tert-부틸 3-카르바모일-3-메틸-인돌린-1-카르복실레이트를 사용한, Int. 18의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 177 $[M+H]^+$.

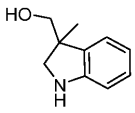
**Int. E20**

[1163] 

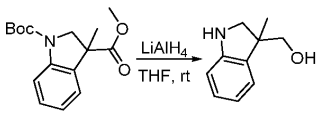
[1164] N,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드

[1165] 염화암모늄 대신 메틸아민 히드로클로라이드를 사용한, Int. E19의 단계 2&3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 191 $[M+H]^+$.

**Int. E21**

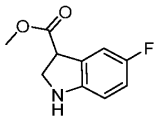
[1166] 

[1167] (3메틸인돌린-3-일)메탄올

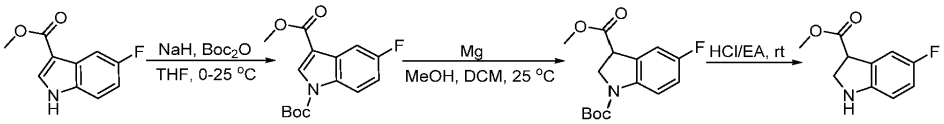
[1168] 


[1169] THF (10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 (150 mg, 0.515 mmol)의 용액에 실온에서 THF 중 1.0 M $LiAlH_4$ (1 mL, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하고, 실온에서 메탄올 (10 mL)을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 0~10%)에 의해 정제하여 (3-메틸인돌린-3-일)메탄올 (60 mg, 71% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 164 $[M+H]^+$.

**Int. E22**

[1170] 

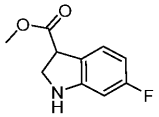
[1171] 메틸 5-플루오로인돌린-3-카르복실레이트

[1172] 

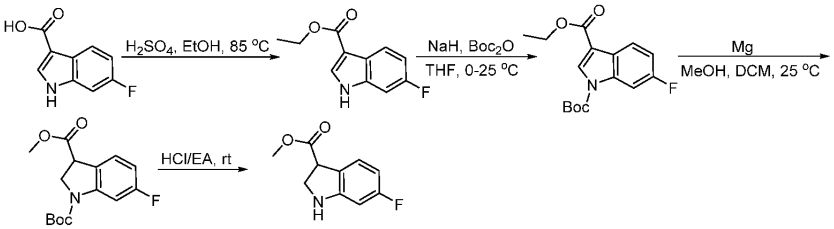

[1173] 단계 1&2: 1H-인돌-3-카르복실레이트 대신 5-플루오로-1H-인돌-3-카르복실레이트를 사용한, Int. E17의 단계 1&2와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 318 $[M+Na]^+$.

[1174] 단계 3: HCl/EA (4 M, 3 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트 (176 mg, 0.596 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 메틸 5-플루오로인돌린-3-카르복실레이트 (110 mg, 94.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$.

**Int. E23**

[1175] 

[1176] 메틸 6-플루오로인돌린-3-카르복실레이트

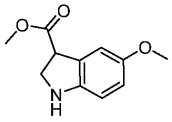
[1177] 


[1178] 단계 1: 에탄올 (50 mL) 중 6-플루오로-1H-인돌-3-카르복실산 (600 mg, 3.35 mmol)의 용액에 진한 황산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, EA (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 10/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 6-플루오로-1H-인돌-3-카르복실레이트 (646 mg, 94.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M+H]^+$.

[1179] 단계 2&3: 1H-인돌-3-카르복실레이트 대신 에틸 6-플루오로-1H-인돌-3-카르복실레이트를 사용한 (MeOH와의 에스테르교환), Int. E17의 단계 1&2와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 296 $[M+H]^+$.

[1180] 단계 4: 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-에틸 6-플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용한, Int. E22의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$.

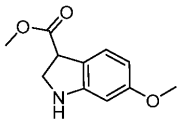
**Int. E24**

[1181] 

[1182] 메틸 5-메톡시인돌린-3-카르복실레이트

[1183] 1H-인돌-3-카르복실레이트 대신 5-메톡시-1H-인돌-3-카르복실레이트를 사용한, Int. E17과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M+H]^+$.

**Int. E25**

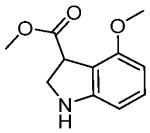


[1184]

[1185] 메틸 6-메톡시인돌린-3-카르복실레이트

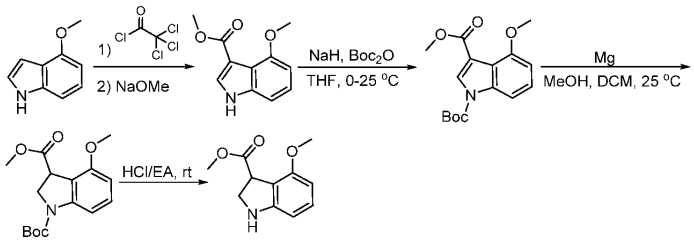
[1186] 6-플루오로-1H-인돌-3-카르복실산 대신 6-메톡시-1H-인돌-3-카르복실산을 사용한, Int. E23과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M+H]^+$.

**Int. E26**



[1187]

[1188] 메틸 4-메톡시인돌린-3-카르복실레이트

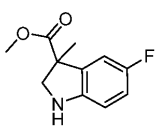



[1189]

[1190] 단계 1: DCM (10 mL) 중 4-메톡시-1H-인돌 (1.4 g, 9.51 mmol) 및 피리딘 (3.76 g, 47.56 mmol, 3.85 mL)의 용액에 DCM (10 mL) 중 2,2,2-트리클로로아세틸 클로라이드 (8.65 g, 47.56 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (20 ml) 중에 용해시키고, 이를 메탄올 (50 mL) 중 소듐 메톡시드 (1.54 g, 28.54 mmol, 1.59 mL)의 교반 현탁액에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1%-10%)에 의해 정제하여 메틸 4-메톡시-1H-인돌-3-카르복실레이트 (800 mg, 38% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 206 $[M+H]^+$.

[1191] 단계 2&3&4: 5-플루오로-1H-인돌-3-카르복실레이트 대신 메틸 4-메톡시-1H-인돌-3-카르복실레이트를 사용한, Int. E22와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M+H]^+$.

**Int. E27**

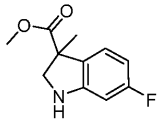


[1192]

[1193] 메틸 5-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트

[1194] 단계 1에서 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용하고; 단계 2에서 Int. 22의 단계 3과 같은 HCl/EA 탈보호 조건 하에 Int. E18과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 210 $[M+H]^+$.

**Int. E28**

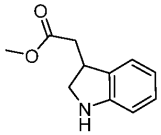


[1195]

[1196] 메틸 6-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트

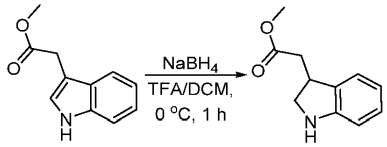
[1197] 단계 1에서 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용하고; 단계 2에서 Int. 22의 단계 3과 같은 HCl/EA 탈보호 조건 하에 Int. E18과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 210 $[M+H]^+$.

**Int. E29**



[1198]

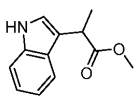
[1199] 메틸 2-(인돌린-3-일)아세테이트




[1200]

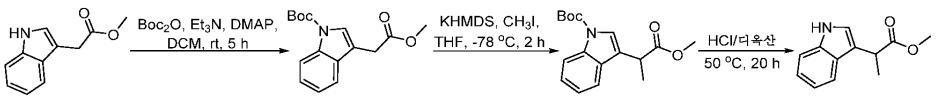
[1201] 디클로로메탄 (16 mL) 및 TFA (3 mL) 중 메틸 2-(1H-인돌-3-일)아세테이트 (500 mg, 2.64 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨 (199.95 mg, 5.29 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, DCM (200 mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 2-인돌린-3-일아세테이트를 갈색 오일 (477 mg, 85% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$.

**Int. E30**



[1202]

[1203] 메틸 2-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트




[1204]

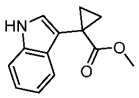
[1205] 단계 1: DCM (10 mL) 중 메틸 2-(1H-인돌-3-일) 아세테이트 (1 g, 5.29 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (2.14 g, 21.14 mmol), DMAP (129.13 mg, 1.06 mmol) 및 디-tert-부틸 카르보네이트 (1.73 g, 7.93 mmol)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (20 mL)으로 희석하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (0~20% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 담황색 오일 (1.46 g, 95% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 307 $[M+18]^+$.

[1206] 단계 2: 무수 THF (10 mL) 중 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (300 mg, 1.04 mmol)의 용액에 $N_2$ 하에 -20℃에서 30분에 걸쳐 KHMDS (227.53 mg, 1.14 mmol)를 적가하였다. 이어서, 용액을 -78℃에서 추가로 40분 동안 교반하고, 이어서 아이오도메탄 (147.18 mg, 1.04 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고,

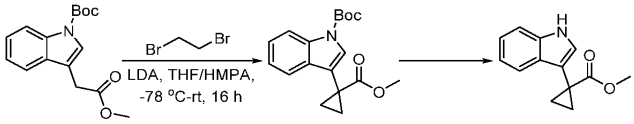
분리하였다. 수성 층을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (0~20% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 무색 오일 (105 mg, 30% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 326 $[M+Na]^+$.

[1207] 단계 3: 염산/디옥산 (4 N, 15 mL) 중 tert-부틸 3-(2-메톡시-1-메틸-2-옥소-에틸)인돌-1-카르복실레이트 (550 mg, 1.81 mmol)의 용액을 25℃에서 48시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (0.01%TFA/메탄올)에 의해 정제하여 메틸 2-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트 (110 mg, 51% 순도)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 204 $[M+H]^+$.

**Int. E31**

[1208] 

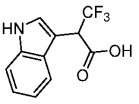
[1209] 메틸 1-(1H-인돌-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트

[1210] 

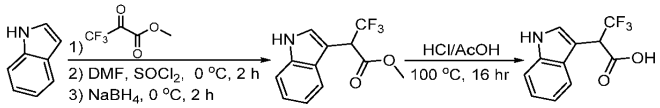

[1211] 단계 1: THF/HMPA (v/v, 10/1) (5.5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소-에틸)인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.346 mmol)의 용액에 LDA (81.5 mg, 0.760 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 이어서 30분 후에 1,2-디브로모에탄 (97.4 mg, 0.518 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 빙수의 첨가에 의해 켄칭하고, 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄/메탄올 (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/9) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(1-메톡시카르보닐)시클로프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트를 황색 오일 (120 mg, 78% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 338 $[M+Na]^+$.

[1212] 단계 2: tert-부틸 3-(2-메톡시-1-메틸-2-옥소-에틸)인돌-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 3-(1-메톡시카르보닐)시클로프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트를 사용한, Int. E30의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 238 $[M+Na]^+$.

**Int. E32**

[1213] 

[1214] 3,3,3-트리플루오로-2-(1H-인돌-3-일)프로판산

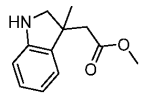
[1215] 


[1216] 단계 1: 메틸 3,3,3-트리플루오로-2-옥소-프로파노에이트 (4.68 g, 29.96 mmol)에 격렬히 교반하면서 인돌 (117 mg, 0.999 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 1분 내에 고화시키고, DMF (40 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 $SOCl_2$ (8.91 g, 74.91 mmol)를 적가하였다. 전환이 LCMS에 의해 모니터링될 때까지 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 교반하였다. 여기에 $NaBH_4$ (3.40 g, 89.89 mmol)를 조금씩 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 교반하면서 포화$NH_4Cl$ 수용액 100 mL에 부었다. 생성된 고체를 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 0~20%) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 3,3,3-트리플루오로-2-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트를 황색 고체 (6.5 g, 84% 수

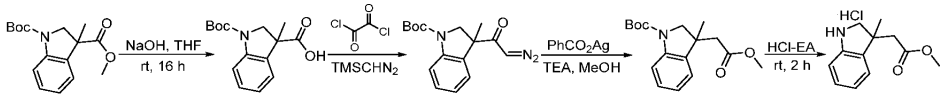
율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 258 $[M+H]^+$.

[1217] 단계 2: 진한 HCl (12 mL) 및 AcOH (60 mL)의 혼합 용매 중 메틸 3,3,3-트리플루오로-2-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트 (2.0 g, 7.78 mmol)의 용액을 격렬한 환류 하에 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 ($H_2O$/MeOH = 100/0~50/50)에 의해 정제하여 3,3,3-트리플루오로-2-(1H-인돌-3-일)프로판산을 회백색 분말 (1 g, 50% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 244 $[M+H]^+$.

**Int. E33**

[1218] 

[1219] 메틸 2-(3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

[1220] 

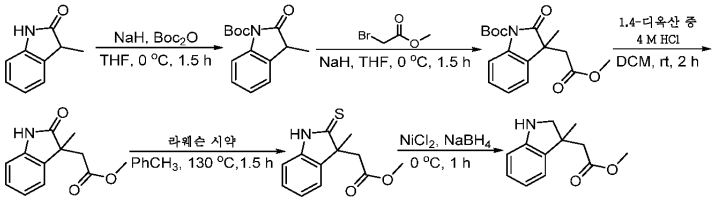

[1221] 단계 1: THF (20 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 (730 mg, 2.51 mmol)의 용액에 물 (1.41 mL) 중 수산화나트륨 (3.01 g, 75.17 mmol)의 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 수성 1 M HCl 용액으로 산성화시키고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸인돌린-3-카르복실산을 황색 오일 (620 mg, 85% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H-56]^+$.

[1222] 단계 2: DCM (15 mL) 중 1-tert-부톡시카르보닐-3-메틸인돌린-3-카르복실산 (630 mg, 2.27 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 옥살릴 디클로라이드 (865.1 mg, 6.82 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (8.3 mg, 0.114 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물 (670 mg, 1.13 mmol)을 THF (10 mL) 및 MeCN (5.00 mL) 중에 용해시키고, 디아조메틸(트리메틸)실란 (258.75 mg, 2.27 mmol) (디에틸 에테르 중 2 M 용액)을 상기 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 $N_2$ 하에 2시간 동안 교반하고, 10% 시트르산 (10 mL)으로 켄칭하고, DCM (50 mL)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 0-10%) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2-디아조아세틸)-3-메틸인돌린-1-카르복실레이트를 황색 오일 (200 mg, 56% 수율)로서 제공하였다.

[1223] 단계 3: 메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-디아조아세틸)-3-메틸인돌린-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.664 mmol)의 용액에 벤조산은 (76.0 mg, 0.332 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $N_2$ 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 0-15%)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸인돌린-1-카르복실레이트를 무색 오일 (100 mg, 42% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 250 $[M+H-56]^+$.

[1224] 단계 4: DCM (3 mL) 중 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸인돌린-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.278 mmol) 및 HCl/EA (4 M, 1.5 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 메틸 2-(3-메틸인돌린-3-일)아세테이트를 추가 정제 없이 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 206 $[M+H]^+$.

[1225] 대안적 합성 방법:

[1226] 


[1227] 단계 1: THF (200 mL) 중 3-메틸인돌린-2-온 (20 g, 135.89 mmol)의 용액에 NaH (6.52 g, 163.09 mmol, 미네랄 오일 중 60% 현탁됨)를 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 THF (50 mL) 중 디-tert-부틸 카르보네이트 (29.07 g, 133.18 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (50 mL)으로 희석하고, $CH_2Cl_2$ (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 9/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-메틸-2-옥소인돌린-1-카르복실레이트 (30 g, 74% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 192 $[M+H]^+$.

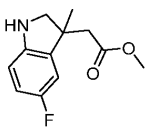
[1228] 단계 2: THF (300 mL) 중 tert-부틸 3-메틸-2-옥소인돌린-1-카르복실레이트 (30 g, 103.12 mmol)의 용액에 NaH (4.95 g, 123.74 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 0℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 메틸 2-브로모아세테이트 (18.93 g, 123.74 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고, $CH_2Cl_2$ (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 8/2) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소인돌린-1-카르복실레이트 (28 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 264 $[M+H-56]^+$.

[1229] 단계 3: 1,4-디옥산 (35 mL) 중 4 M HCl 및 $CH_2Cl_2$ (200 mL) 중 tert-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-메틸-2-옥소인돌린-1-카르복실레이트 (28 g, 87.68 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 $CH_2Cl_2$ (200 mL)와 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 수성 층을 $CH_2Cl_2$ (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 2-(3-메틸-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트 (17.6 g, 82% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 220 $[M+H]^+$.

[1230] 단계 4: 톨루엔 (220 mL) 중 메틸 2-(3-메틸-2-옥소인돌린-3-일)아세테이트 (15.6 g, 71.16 mmol) 및 라웨슨 시약 (14.71 g, 36.38 mmol)의 혼합물을 130℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 80:20) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(3-메틸-2-티옥소인돌린-3-일)아세테이트 (15.5 g, 74% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 236 $[M+H]^+$.

[1231] 단계 5: 혼합된 THF (70 mL) 및 메탄올 (70 mL) 중 메틸 2-(3-메틸-2-티옥소인돌린-3-일)아세테이트 (9.5 g, 40.37 mmol) 및 염화니켈 (10.46 g, 80.75 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$ (9.16 g, 242.24 mmol)를 0℃에서 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체 케이크를 MeOH (100 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA (200 mL) 중에 용해시키고, 물 (60 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2$: 메탄올 = 95:5)에 의해 정제하여 메틸 2-(3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (6.5 g, 75% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 206 $[M+H]^+$.

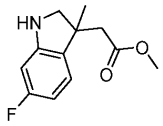
**Int. E34**

[1232] 

[1233] 메틸 2-(5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

[1234] 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로-3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용한, Int. E33과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 224 $[M+H]^+$.

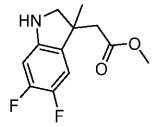
**Int. E35**

[1235] 

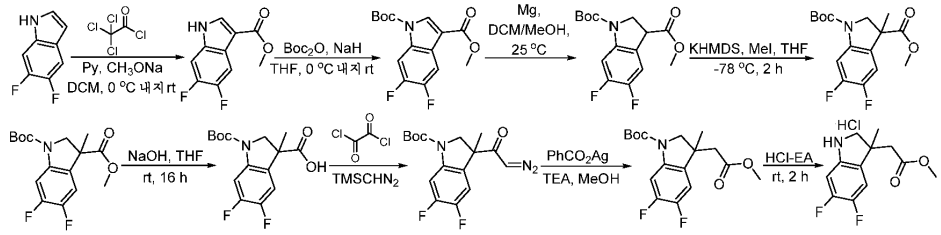
[1236] 메틸 2-(6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

[1237] 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-메틸 6-플루오로-3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용한, Int. E33과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 224 $[M+H]^+$.

**Int. E36**

[1238] 

[1239] 메틸 2-(5,6-디플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

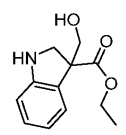
[1240] 


[1241] 단계 1&2&3: 4-메톡시-1H-인돌 대신 5,6-디플루오로-1H-인돌을 사용한, Int. E26의 단계 1&2&3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 258 $[M+H-56]^+$.

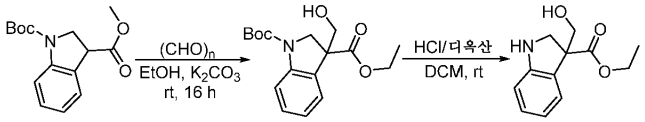
[1242] 단계 4: 무수 THF (60 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 5,6-디플루오로인돌린-1,3-디카르복실레이트 (910 mg, 2.90 mmol)의 용액에 $N_2$의 보호 하에 -78℃에서 20분에 걸쳐 아이오도메탄 (494.7 mg, 3.49 mmol) 및 -78℃에서 45분에 걸쳐 1 M KHMDS (3.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (50 mL)으로 켄칭하고, 분리하였다. 수성 층을 EA (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10~20% EA/PE)에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 5,6-디플루오로-3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트를 무색 오일 (810 mg, 82% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 272 $[M+H-56]^+$.

[1243] 단계 5&6&7&8: 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트 대신 1-(tert-부틸) 3-메틸 5-플루오로-3-메틸인돌린-1,3-디카르복실레이트를 사용한, Int. E33과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$.

**Int. E37**

[1244] 

[1245] 에틸 3-(히드록시메틸)인돌린-3-카르복실레이트

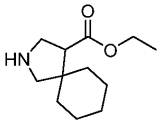



[1246]

[1247] 단계 1: 에탄올 (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 (300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (48.72 mg, 1.62 mmol) 및 $K_2CO_3$ (448.53 mg, 3.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(히드록시메틸)인돌린-1,3-디카르복실레이트 (330 mg, 99% 수율)를 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H-100]^+$.

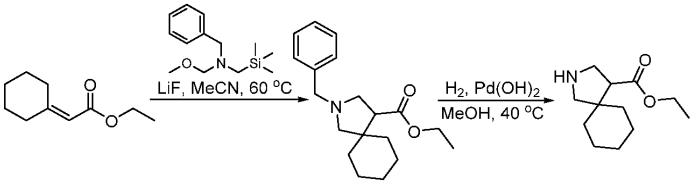
[1248] 단계 2: DCM (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 인돌린-1,3-디카르복실레이트 (300 mg, 1.08 mmol)의 용액에 0℃에서 디옥산 중 4 M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (5 mL)으로 pH ~8로 중화시키고, DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 에틸 3-(히드록시메틸)인돌린-3-카르복실레이트 (239 mg, 89.9% 수율)를 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H]^+$.

**Int. E38**




[1249]

[1250] 에틸 2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트

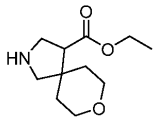



[1251]

[1252] 단계 1: MeCN (50 mL) 중 에틸 2-시클로헥실리덴아세테이트 (5 g, 29.72 mmol), N-(메톡시메틸)-1-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)메탄아민 (14.11 g, 59.44 mmol) 및 플루오린화리튬 (2.31 g, 89.16 mmol)의 혼합물을 60℃에서 48시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 EA (100 mL)에 용해시키고, 이를 미리 냉각된 $K_2CO_3$ 수용액 (10%, 100 mL x 2), 포화 $CuSO_4$ 수용액 (100 mL x 3) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 크로마토그래피 (0.03% $NH_4HCO_3$/MeOH)에 의해 정제하여 에틸 2-벤질-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트 (5.55 g, 52.7% 수율, 85% 순도)를 담황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 302 $[M+H]^+$.

[1253] 단계 2: 메탄올 (30 mL) 중 에틸 2-벤질-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트 (2.65 g, 8.79 mmol)의 용액에 디히드록시팔라듐 (679.1 mg, 4.84 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (14 psi) 하에 40℃에서 24시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 에틸 2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트를 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 212 $[M+H]^+$.

**Int. E39**



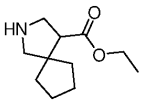

[1254]

[1255] 에틸 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트

[1256] 에틸 2-시클로헥실리덴아세테이트 대신 에틸 2-테트라히드로피란-4-일리덴아세테이트를 사용한, Int. E38과 동

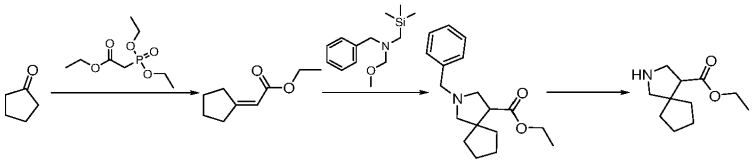
일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 214 $[M+H]^+$.

**Int. E40**



[1257]

[1258] 에틸 2-아자스피로[4.4]노난-4-카르복실레이트

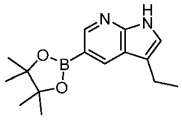


[1259]

[1260] 단계 1: 디에틸 에테르 (120 mL) 중 수소화나트륨 (2.08 g, 52.04 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)의 교반 현탁액에 0℃에서 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트 (11.64 g, 51.94 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하고, 이어서 디에틸 에테르 (10 mL) 중 시클로펜타논 (4.25 g, 50.53 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 0℃에서 포화 염화암모늄 수용액 (30 mL)으로 켄칭하고, 물 (100 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/디에틸 에테르 = 10/1)에 의해 정제하여 에틸 2-시클로펜틸리덴아세테이트를 담황색 오일 (6.0 g, 73% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 155 $[M+H]^+$.

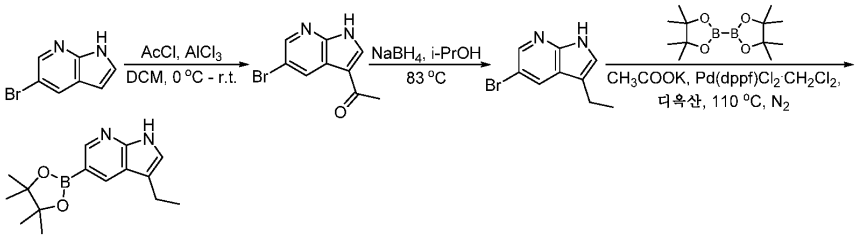
[1261] 단계 2&3: 에틸 2-시클로헥실리덴아세테이트 대신 에틸 2-시클로펜틸리덴아세테이트를 사용한, Int. E38과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 198 $[M+H]^+$.

[1262] 중간체 12



[1263]

[1264] 3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘




[1265]

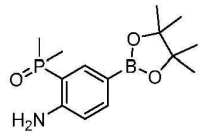
[1266] 단계 1: $N_2$ 하에 무수 DCM (50 mL) 중 무수 $AlCl_3$ (3.40 g, 25.50 mmol)의 현탁액에 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.01 g, 5.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, AcCl (2.00 g, 25.50 mmol, 1.8 mL)을 여기에 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 용액이 투명해질 때까지 MeOH를 첨가하여 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 $H_2O$ (30 mL)로 희석하고, 수성 NaOH 용액 (1 N)을 사용하여 pH ~4로 조정하고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EA 중에서 초음파처리하고, 여과하여 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에탄-1-온을 담황색 고체 (0.87 g, 71% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 239 $[M+H]^+$.

[1267] 단계 2: 이소프로필 알콜 (7 mL) 중 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에탄-1-온 (200 mg, 0.84 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (158.24 mg, 4.18 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 83℃에서 24시

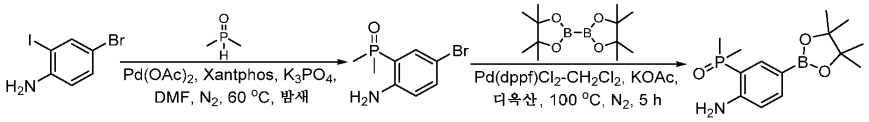
간 동안 환류하고, 0℃로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (PE/EA = 3/2 v/v)에 의해 정제하여 5-브로모-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 회백색 고체 (70 mg, 33% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 225 $[M+H]^+$.

[1268] 단계 3: 1,4-디옥산 (6 mL) 중 5-브로모-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200 mg, 888.55 umol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (270.77 mg, 1.07 mmol)의 용액에 $CH_3COOK$ (174.41 mg, 1.78 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (72.56 mg, 88.86 umol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2/1 v/v)에 의해 정제하고, PE (10 mL) 중에서 추가로 초음파처리하여 3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체 (40 mg, 9% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 273 $[M+H]^+$.

[1269] 중간체 13

[1270] 

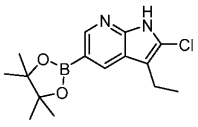
[1271] (2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[1272] 

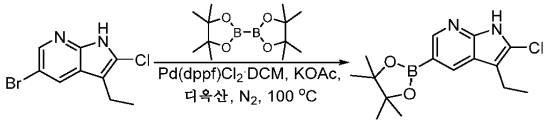

[1273] 단계 1: DMF (20 mL) 중 4-브로모-2-아이오도-아닐린 (2.0 g, 6.71 mmol), 디메틸포스핀 옥시드 (628.76 mg, 8.06 mmol), $Pd(OAc)_2$ (150.71 mg, 671.33 umol), Xantphos (776.86 mg, 1.34 mmol) 및 $K_3PO_4$ (2.85 g, 13.41 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, EA (40 mL)로 세척하였다. 여과물을 $H_2O$ (40 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 30)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (40 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 60/1 v/v)에 의해 정제하여 (2-아미노-5-브로모페닐)디메틸포스핀 옥시드를 황색 고체 (1.6 g, 96% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$.

[1274] 단계 2: 디옥산 (20 mL) 중 (2-아미노-5-브로모페닐)디메틸포스핀 옥시드 (1.53 g, 6.17 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (1.88 g, 7.41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (503.70 mg, 616.80 umol), 및 KOAc (1.21 g, 12.34 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, EA (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 (2-아미노-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 흑색 오일 (1.16 g, 64% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 296 $[M+H]^+$.

[1275] 중간체 14

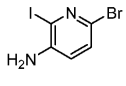
[1276] 

[1277] 2-클로로-3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

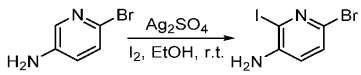
[1278] 


[1279] 무수 디옥산 (1.5 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-에틸-2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (50 mg, 0.19 mmol), 4,4,6,6-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보리난 (73 mg, 0.27 mmol), 무수 AcOK (56 mg, 0.58 mmol), 및 Pd(dppf)$Cl_2$·DCM (15 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 100℃에서 질소에 의해 보호된 마이크로웨이브 조건 하에 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 2-클로로-3-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (50 mg)을 제공하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 307 $[M+H]^+$.

[1280] 중간체 15

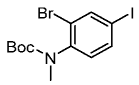
[1281] 

[1282] 6-브로모-2-아이오도피리딘-3-아민

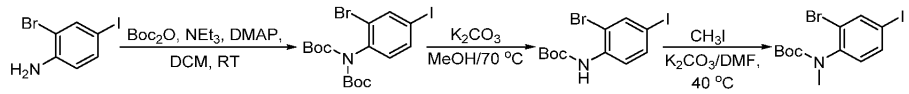
[1283] 


[1284] 에탄올 (20 mL) 중 6-브로모피리딘-3-아민 (1 g, 5.68 mmol) 및 황산은 (1.77 g, 5.68 mmol)의 현탁액에 아이오딘 (1.44 g, 5.68 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, PE (20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 EA (30 mL) 중에서 초음파처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 6-브로모-2-아이오도-피리딘-3-아민을 갈색 고체 (380 mg, 22% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 299 $[M+H]^+$.

[1285] 중간체 16

[1286] 

[1287] tert-부틸 (2-브로모-4-아이오도페닐)(메틸)카르바메이트

[1288] 

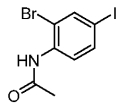

[1289] 단계 1: DCM (10 mL) 중 2-브로모-4-아이오도-아닐린 (1 g, 3.36 mmol)의 용액에 TEA (339.66 mg, 467.85 uL), DMAP (410.08 mg, 3.36 mmol), 및 $Boc_2O$ (732.58 mg, 3.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트를 백색 고체 (732.58 mg, 43% 수율)로서 제공하였다.

[1290] 단계 2: 메탄올 (20 mL) 중 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-tert-부톡시카르보닐-카르바메이트 (800 mg, 1.61 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (665.87 mg, 4.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)카르바메이트를 백색 고체 (462 mg, 72% 수율)로서 제공하였다.

[1291] 단계 3: DMF (10 mL) 중 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)카르바메이트 (400 mg, 1.00 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (277.79 mg, 2.01 mmol) 및 아이오도메탄 (213.96 mg, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 $H_2O$ (30 mL)로 희석하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다.

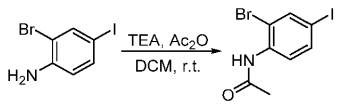
유기 층을 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 tert-부틸 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)-N-메틸-카르바메이트를 황색 고체 (400 mg, 96% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H-55]^+$.

[1292] 중간체 17



[1293]

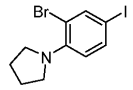
[1294] N-(2-브로모-4-아이오도페닐)아세트아미드




[1295]

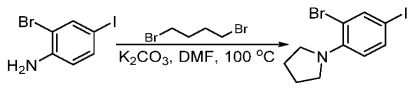
[1296] DCM (10 mL) 중 2-브로모-4-아이오도-아닐린 (1.0 g, 3.36 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (680.00 mg, 6.72 mmol, 0.94 mL), 및 이어서 아세트산 무수물 (411.63 mg, 4.03 mmol, 381.14 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 40℃에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시켜 N-(2-브로모-4-아이오도-페닐)아세트아미드를 회색 고체 (1.1 g, 96% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$.

[1297] 중간체 18



[1298]

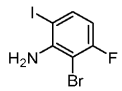
[1299] 1-(2-브로모-4-아이오도페닐)피롤리딘




[1300]

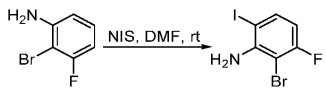
[1301] DMF (20 mL) 중 2-브로모-4-아이오도-아닐린 (1.0 g, 3.36 mmol), 1,4-디브로모부탄 (869.69 mg, 4.03 mmol), 및 탄산칼륨 (927.84 mg, 6.71 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (40 mL)에 붓고, EA (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE, 100% v/v)에 의해 정제하여 1-(2-브로모-4-아이오도-페닐)피롤리딘을 황색 오일 (200 mg, 17% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 352 $[M+H]^+$.

[1302] 중간체 19



[1303]

[1304] 2-브로모-3-플루오로-6-아이오도아닐린

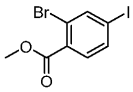



[1305]

[1306] DMF (2 mL) 중 2-브로모-3-플루오로-아닐린 (200 mg, 1.05 mmol)의 용액에 DMF (2 mL) 중 NIS (236.81 mg, 1.05 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EA (30 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 2-브로모-3-플루오

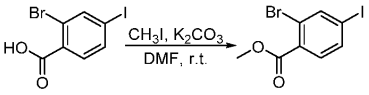
로-6-아이오도-아닐린을 갈색 고체 (330 mg, 99% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 316 $[M+H]^+$.

[1307] 중간체 20



[1308]

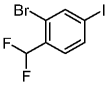
[1309] 메틸 2-브로모-4-아이오도벤조에이트




[1310]

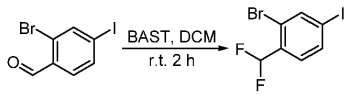
[1311] DMF (15 mL) 중 2-브로모-4-아이오도-벤조산 (1 g, 3.06 mmol), 탄산칼륨 (845.55 mg, 6.12 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (651.27 mg, 4.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, $H_2O$ (50 mL)로 켄칭하고, EA (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-브로모-4-아이오도-벤조에이트를 갈색 오일 (1 g, 95% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 341 $[M+H]^+$.

[1312] 중간체 21




[1313]

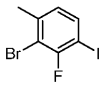
[1314] 2-브로모-1-(디플루오로메틸)-4-아이오도벤젠




[1315]

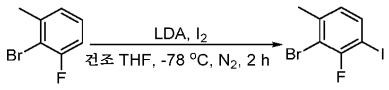
[1316] DCM (6 mL) 중 2-브로모-4-아이오도벤즈알데히드 (200 mg, 0.64 mmol)의 용액에 0℃에서 BAST (284 mg, 1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 2-브로모-1-(디플루오로메틸)-4-아이오도벤젠을 백색 고체 (180 mg, 84% 수율)로서 제공하였다.

[1317] 중간체 22




[1318]

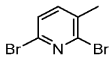
[1319] 2-브로모-3-플루오로-4-아이오도-1-메틸벤젠




[1320]

[1321] 무수 THF (5 mL) 중 2-브로모-1-플루오로-3-메틸-벤젠 (500 mg, 2.65 mmol)의 용액에 LDA (THF 중 2 N, 2 mL, 4.0 mmol)를 $N_2$ 하에 -70℃에서 10분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 무수 THF (2 mL) 중 $I_2$ (2.01 g, 7.94 mmol)의 용액을 -70℃에서 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 혼합물을 -70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온한 후, 혼합물을 포화 수성 $NH_4Cl$ 용액 (20 mL)에 붓고, EA (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (PE, 100% v/v)에 의해 정제하여 3-브로모-2-플루오로-1-아이오도-4-메틸-벤젠을 무색 오일 (110 mg, 13% 수율)로서 제공하였다.

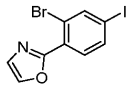
[1322] 중간체 24

[1323] 

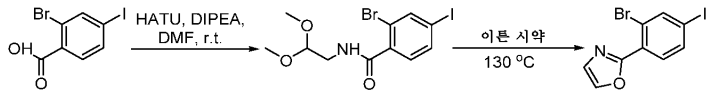
[1324] 2,6-디브로모-3-메틸피리딘

[1325] 48% 수성 브로민화수소산 용액 (3 mL) 중 6-브로모-5-메틸-피리딘-2-아민 (100 mg, 0.535 mmol)의 용액에 브로민 (69.2 mg, 0.855 mmol)을 -5℃에서 적가하였다. 물 (2 mL) 중 아질산나트륨 (99.6 mg, 1.44 mmol)의 용액을 -5℃에서 상기 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, -5℃로 냉각시키고, 물 (5 mL) 중 KOH (100 mg)의 용액으로 켄칭하고, EA (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-TLC (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 2,6-디브로모-3-메틸-피리딘을 백색 고체 (20 mg, 15% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 250 $[M+H]^+$.

[1326] 중간체 25

[1327] 

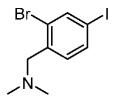
[1328] 2-(2-브로모-4-아이오도페닐)옥사졸

[1329] 

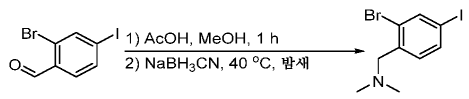

[1330] 단계 1: DMF (10 mL) 중 2-브로모-4-아이오도-벤조산 (1 g, 3.06 mmol)의 교반 용액에 HATU (1.74 g, 4.59 mmol) 및 DIPEA (1.19 g, 9.18 mmol, 1.60 mL)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 2,2-디메톡시에탄아민 (418.08 mg, 3.98 mmol, 433.25 uL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, EA (20 mL)로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$ (30 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 2-브로모-N-(2,2-디메톡시에틸)-4-아이오도-벤즈아미드를 황색 고체 (1 g, 2.42 mmol)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 382 $[M-MeO]^+$.

[1331] 단계 2: 이튼 시약 (10 mL) 중 2-브로모-N-(2,2-디메톡시에틸)-4-아이오도-벤즈아미드 (1 g, 2.42 mmol)의 용액을 130℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 빙수 (60 mL)에 부었다. 생성된 현탁액을 여과하고, 건조시켜 2-(2-브로모-4-아이오도-페닐)옥사졸을 회색 고체 (840 mg, 2.40 mmol, 99% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 350 $[M+H]^+$.

[1332] 중간체 26

[1333] 

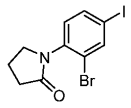
[1334] 1-(2-브로모-4-아이오도페닐)-N,N-디메틸메탄아민

[1335] 

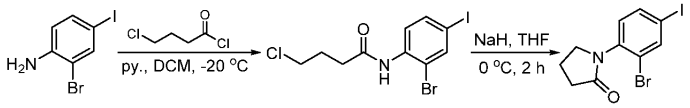

[1336] MeOH (8 mL) 중 2-브로모-4-아이오도벤즈알데히드 (300 mg, 0.94 mmol), 디메틸아민 (THF 중 2 M, 0.58 mL, 1.16 mmol), 및 AcOH (5 방울)의 혼합물을 $N_2$ 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (90 mg, 1.45 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 100% v/v에 이어서 PE/EA = 5/1, v/v)에 의해 정제하여 1-(2-브로모-4-아이오도페닐)-N,N-디메틸메탄아민을 황색 오일 (10 mg,

29% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$.

[1337] 중간체 27

[1338] 

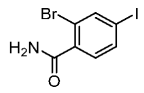
[1339] 1-(2-브로모-4-아이오도페닐)피롤리딘-2-온

[1340] 

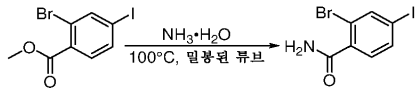

[1341] 단계 1: DCM (10 mL) 중 2-브로모-4-아이오도아닐린 (600 mg, 2.0 mmol)의 혼합물에 피리딘 (175 mg, 2.2 mmol) 및 4-클로로부타노일 클로라이드 (312 mg, 2.2 mmol)를 -20℃ 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 3시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 수성 HCl 용액 (2 N)으로 세척하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-(2-브로모-4-아이오도페닐)-4-클로로부탄아미드를 흑색 고체 (700 mg, 86% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 402 $[M+H]^+$.

[1342] 단계 2: 건조 THF (10 mL) 중 N-(2-브로모-4-아이오도페닐)-4-클로로부탄아미드 (700 mg, 1.74 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (오일 중 60% 현탁액, 138 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 냉수 (20 mL)로 희석하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 100% v/v에 이어서 PE/EA = 5/1, v/v)에 의해 정제하여 1-(2-브로모-4-아이오도페닐)피롤리딘-2-온을 백색 고체 (500 mg, 78% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 366 $[M+H]^+$.

[1343] 중간체 28

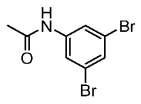
[1344] 


[1345] 2-브로모-4-아이오도벤즈아미드

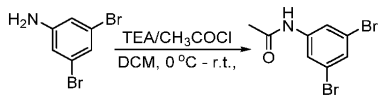
[1346] 


[1347] 28% 수산화암모늄 (5 mL) 중 메틸 2-브로모-4-아이오도-벤조에이트 (500 mg, 1.47 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 100℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 2-브로모-4-아이오도-벤즈아미드를 백색 고체 (400 mg, 84% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 326 $[M+H]^+$.

[1348] 중간체 29

[1349] 

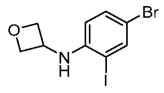

[1350] N-(3,5-디브로모페닐)아세트아미드

[1351] 

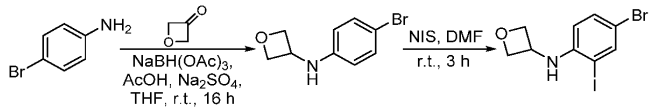

[1352] DCM (5 mL) 중 3,5-디브로모아닐린 (200 mg, 797.07 umol)의 용액에 0℃에서 TEA (241.97 mg, 2.39 mmol, 333.29 uL) 및 아세틸 클로라이드 (93.85 mg, 1.20 mmol, 72.75 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간

동안 교반하고, $H_2O$ (20 mL)로 희석하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 N-(3,5-디브로모페닐)아세트아미드를 황색 고체 (185 mg, 79% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 292 $[M+H]^+$.

[1353] 중간체 30

[1354] 

[1355] N-(4-브로모-2-아이오도페닐)옥세탄-3-아민

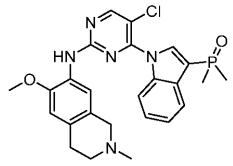
[1356] 


[1357] 단계 1: THF (20 mL) 중 4-브로모아닐린 (4 g, 23.25 mmol), 옥세탄-3-온 (2.18 g, 30.23 mmol, 1.94 mL), 무수 $Na_2SO_4$ (3.30 g, 23.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH(OAc)_3$ (7.39 g, 34.88 mmol)을 실온에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하고, EA (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL x 3) 및 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 2/1 v/v)에 의해 정제하여 N-(4-브로모페닐)옥세탄-3-아민을 백색 고체 (3.4 g, 64% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 228 $[M+H]^+$.

[1358] 단계 2: DMF (8 mL) 중 N-(4-브로모페닐)옥세탄-3-아민 (1.5 g, 6.58 mmol)의 용액에 DMF (3 mL) 중 NIS (1.48 g, 6.58 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHSO_3$ (10 mL)으로 켄칭하고, EA (60 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 4/1 v/v)에 의해 정제하여 조 N-(4-브로모-2-아이오도-페닐)옥세탄-3-아민을 황색 고체 (630 mg, 30% 수율, 50% 순도)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 354 $[M+H]^+$.

[1359] 예시된 화합물

[1360] 실시예 1

[1361] 

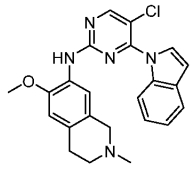
[1362] (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드

[1363] 단계 1: DMF (5 mL) 중 Int. E1 (200 mg, 1.04 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 50 mg, 1.24 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 2,4,5-트리클로로피리미딘 (227.9 mg, 1.24 mmol)을 0℃에서 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 얼음-$H_2O$ (20 mL)로 켄칭하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (110 mg, 31% 수율)로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$.

[1364] 단계 2: 2-메톡시에탄올 (3 mL) 중 Int. W1 (25.4 mg, 0.13 mmol)의 용액에 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-

1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드 (30 mg, 0.09 mmol) 및 EtOH 중 HCl 용액 (2 N, 0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 20시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 15/1 v/v) 및 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)디메틸포스핀 옥시드를 황색 고체 (8.3 mg, 19% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.92 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

[1365] 실시예 2

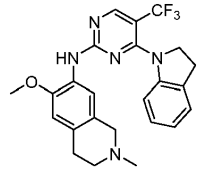


[1366]

[1367] N-(5-클로로-4-(1H-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1368] 단계 1에서 Int. E1 대신 인돌을 사용한, 실시예 1과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 420 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.79 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.26-3.27 (m, 2H), 3.94 (s, 5H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz,1H), 8.13 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

[1369] 실시예 3

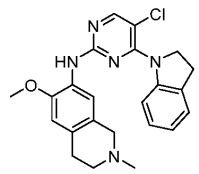


[1370]

[1371] N-(4-(1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1372] 단계 1에서 Int. E1 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신 인돌린 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘을 사용한, 실시예 1과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 420 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.55 (s, 3H), 2.92-2.96 (m, 4H), 3.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

[1373] 실시예 4



[1374]

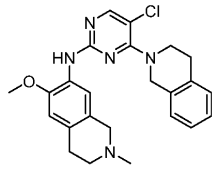
[1375] N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1376] 단계 1: DMF (20 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1 g, 5.45 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.51 g, 10.90 mmol) 및 인돌린 (649.7 mg, 5.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, $H_2O$ (50 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/30,

v/v)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린을 백색 고체 (900 mg, 61% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 266 $[M+H]^+$.

[1377] 단계 2: Int. W1 (30 mg, 0.16 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (41.5 mg, 0.16 mmol)을 조건 B1 (실시예 1의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (35 mg, 53% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 422 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 2.33 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.24 (s, 2H).

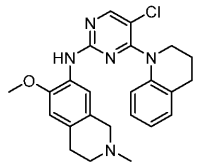
[1378] 실시예 5

[1379] 

[1380] N-(5-클로로-4-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1381] 단계 1에서 인돌린 대신 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용한, 실시예 4와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 436 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.66 (s, 3H), 2.99-3.05 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

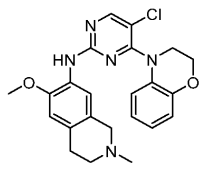
[1382] 실시예 6

[1383] 

[1384] N-(5-클로로-4-(3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1385] 단계 1에서 인돌린 대신 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 사용한, 실시예 4와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 436 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.99-2.06 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 4H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.87-3.90 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

[1386] 실시예 7

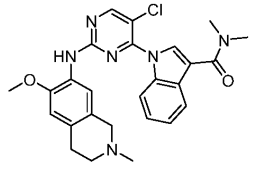
[1387] 

[1388] N-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1389] 단계 1에서 인돌린 대신 3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진을 사용한, 실시예 4와 동일한 절차. LC-MS (ESI)

m/z: 438 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ (ppm) 2.48 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

[1390] 실시예 8

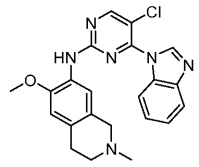
[1391] 

[1392] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드

[1393] 단계 1: Int. E2 (200 mg, 1.06 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (194.90 mg, 1.06 mmol)을 조건 A2 (실시예 4의 단계 1에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/1, v/v)에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드를 백색 고체 (165 mg, 46% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 335 $[M+H]^+$.

[1394] 단계 2: 이소프로판올 (2 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드 (52 mg, 0.16 mmol) 및 Int. W1 (29.8 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (53.1 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드를 황색 고체 (7.0 mg, 9% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 491 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ (ppm) 2.63 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

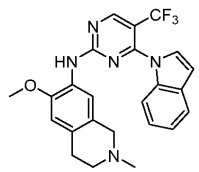
[1395] 실시예 9

[1396] 

[1397] N-(4-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1398] 단계 1에서 Int. E2 대신 1H-벤조[d]이미다졸을 사용한, 실시예 8과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 421 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.87 (s, 3H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

[1399] 실시예 10

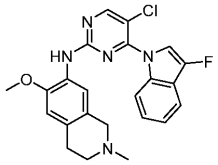
[1400] 

[1401] N-(4-(1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1402] 단계 1: 1H-인돌 (349.9 mg, 3.0 mmol) 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (650.9 mg, 3.0 mmol)을 조건 A1 (실시예 1의 단계 1에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 정제용-HPLC에 의한 정제 후에 1-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-인돌을 황색 고체 (88 mg, 7% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 298 $[M+H]^+$.

[1403] 단계 2: 이소프로판올 (3 mL) 중 1-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-인돌 (20 mg, 0.067 mmol) 및 Int. W1 (15.4 mg, 0.067 mmol)의 용액에 $TsOH \cdot H_2O$ (11.6 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH ~8로 염기성화시키고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 N-(4-(1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 백색 고체 (17 mg, 55% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 454 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.56 (s, 3H), 2.96-2.99 (m, 4H), 3.60 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

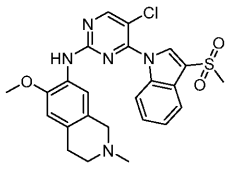
[1404] 실시예 11

[1405] 

[1406] N-(5-클로로-4-(3-플루오로-1H-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1407] 단계 1에서 1H-인돌 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신 Int. E3 및 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용한, 실시예 10과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 438 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.73 (d, J = 55.3 Hz, 1H), 3.96-3.68 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

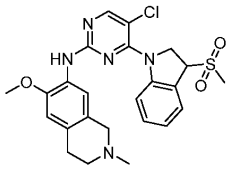
[1408] 실시예 80

[1409] 

[1410] N-(5-클로로-4-(3-(메틸술포닐)-1H-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1411] 단계 1에서 1H-인돌 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신 Int. E8 및 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용한, 실시예 10과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1412] 실시예 81

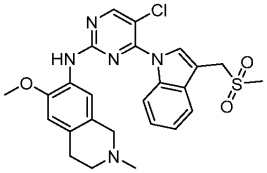


[1413]

[1414] N-(5-클로로-4-(3-(메틸술포닐)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1415] 단계 1에서 1H-인돌 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신 Int. E9 및 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용한, 실시예 10과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 500 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1416] 실시예 82

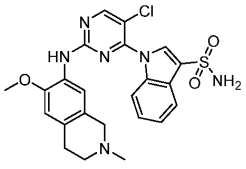


[1417]

[1418] N-(5-클로로-4-(3-((메틸술포닐)메틸)-1H-인돌-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1419] 단계 1에서 1H-인돌 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신 Int. E11 및 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용한, 실시예 10과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1420] 실시예 83

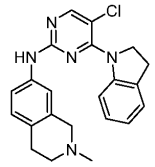


[1421]

[1422] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-술폰아미드

[1423] 단계 1에서 1H-인돌 및 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 대신 Int. E15 및 2,4,5-트리클로로피리미딘을 사용한, 실시예 10과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 499 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.69 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 14.9 Hz, 3H).

[1424] 실시예 14

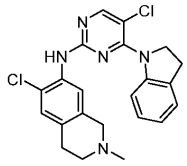


[1425]

[1426] N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1427] Int. W2 (36.58 mg, 0.23 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (60 mg, 0.23 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (10.4 mg, 12% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 392 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.51 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.12 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

[1428] 실시예 15

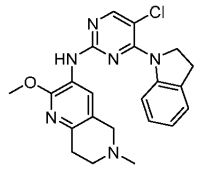


[1429]

[1430] 6-클로로-N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1431] Int. W3 (50 mg, 0.25 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (67.66 mg, 0.25 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC에 의한 정제 후에 6-클로로-N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (11.6 mg, 11% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 426 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.54 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

[1432] 실시예 19

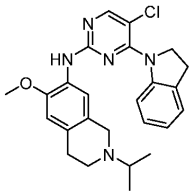


[1433]

[1434] N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민

[1435] Int. W4 (30 mg, 155.24 umol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (41.31 mg, 155.24 umol)을 조건 B3 (2시간 동안 마이크로웨이브) 하에 사용하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, v/v) 및 정제용-HPLC (MeCN/0.05% TFA)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민 (TFA 염)을 황색 고체 (6.6 mg, 10% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 423 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.03 (s, 3H), 3.08-3.22 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.16 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

[1436] 실시예 22

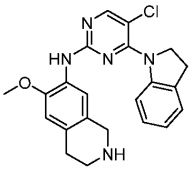


[1437]

[1438] N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1439] Int. W5 (50 mg, 0.227 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (60 mg, 0.227 mmol)을 조건 B3 (2시간 동안 마이크로웨이브) 하에 사용하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, v/v)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (2.5 mg, 2% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 450 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.86-2.92 (m, 5H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz,1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

[1440] 실시예 23

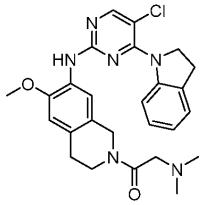


[1441]

[1442] N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1443] Int. W6 (110 mg, 0.39 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (105 mg, 0.39 mmol)을 조건 B3 (2시간 동안 마이크로웨이브) 하에 사용하여 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (1.0 TsOH 염)을 황색 고체 (130 mg, 58% 수율)로서 제공하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. LC-MS (ESI) m/z: 408 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 2.29 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.26 (s, 2H).

[1444] 실시예 26



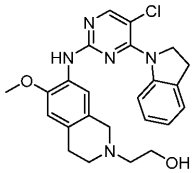
[1445]

[1446] 1-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온

[1447] 건조 $CH_2Cl_2$ (3 mL) 중 2-(디메틸아미노)아세트산 (5.06 mg, 49.03 umol), N-(5-클로로-4-인돌린-1-일-피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 토실레이트 (20 mg, 34.48 umol), 및 HATU (18.64 mg, 49.03 umol)의 용액에 DIPEA (19.01 mg, 147.10 umol, 25.62 uL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 1-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온을 백색 고체 (13.5 mg, 56% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 493 $[M+H]^+$. $^1H$

NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz,3H), 4.30 (s, 1H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.01 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

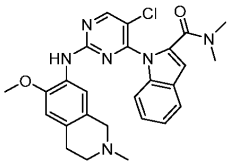
[1448] 실시예 27

[1449] 

[1450] 2-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-올

[1451] MeOH (4 mL) 중 N-(5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 토실레이트 (30 mg, 0.073 mmol), 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아세트알데히드 (13 mg, 0.073 mmol), 및 AcOH (2 방울)의 혼합물을 $N_2$ 하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH(OAc)_3$ (24 mg, 011 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 100% v/v에 이어서 DCM/MeOH = 5/1 v/v)에 의해 정제하여 2-(7-((5-클로로-4-(인돌린-1-일)피리미딘-2-일)아미노)-6-메톡시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-올을 황색 고체 (6.4 mg, 20% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 452 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86-2.91 (m, 4H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

[1452] 실시예 28

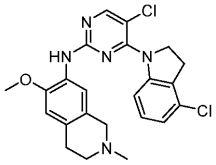
[1453] 

[1454] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드

[1455] 단계 1: Int. E4 (673 mg, 3.58 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (787 mg, 4.29 mmol)을 조건 A1 (실시예 1의 단계 1에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/3, v/v) 및 정제용-HPLC에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-인돌-2-카르복스아미드를 백색 고체 (160 mg, 22% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 335. $[M+H]^+$.

[1456] 단계 2: 디옥산 (4 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-인돌-2-카르복스아미드 (50 mg, 0.15 mmol)의 용액에 Int. W1 (28.7 mg, 0.15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27.3 mg, 0.03 mmol), Xantphos (17.3 mg, 0.03 mmol) 및 탄산칼륨 (41.2 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-1H-인돌-2-카르복스아미드를 황색 고체 (2.4 mg, 3% 수율) [HCOOH 염]로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 491 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.71 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.02-3.05 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H).

[1457] 실시예 12



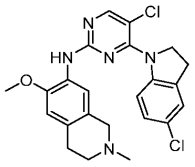
[1458]

[1459] N-(5-클로로-4-(4-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1460] 단계 1: 4-클로로인돌린 (111 mg, 1.06 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (200 mg, 1.09 mmol)을 조건 A2 (실시예 4의 단계 1에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 20/1, v/v)에 의한 정제 후에 4-클로로-1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린을 백색 고체 (160 mg, 59% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 300 $[M+H]^+$.

[1461] 단계 2: Int. W1 (68.5 mg, 299.43 umol) 및 4-클로로-1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린 (90 mg, 299.43 umol)을 조건 B3 (실시예 10의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하여 N-(5-클로로-4-(4-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (TsOH 염)을 황색 고체 (115 mg, 84% 수율)로서 제공하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. LC-MS (ESI) m/z: 456 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.35 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 3H), 8.21 (s, 1H).

[1462] 실시예 13

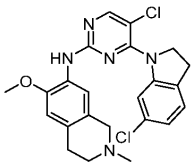


[1463]

[1464] N-(5-클로로-4-(5-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1465] 단계 1에서 5-클로로인돌린을 4-클로로인돌린 대신 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 456 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.35 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.38 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 8.20 (s, 1H).

[1466] 실시예 18

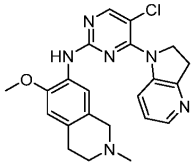


[1467]

[1468] N-(5-클로로-4-(6-클로로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1469] 단계 1에서 6-클로로인돌린을 4-클로로인돌린 대신 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 456 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.35 (s, 0.45H), 3.01 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 4H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.6-7.69 (m, 2.3H), 8.24 (s, 1H).

[1470] 실시예 16

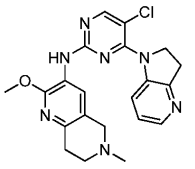


[1471]

[1472] N-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1473] 단계 1에서 4-클로로인돌린 대신 2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 히드로클로라이드를 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 423 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (brs, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

[1474] 실시예 29

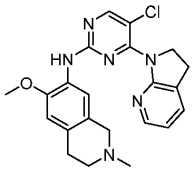


[1475]

[1476] N-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-아민

[1477] 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,N-디메틸-인돌-2-카르복스아미드 및 Int. W1 대신 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로피롤로[3,2-b]피리딘 및 Int. W4를 사용한, 실시예 28의 단계 2와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 424 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.51 (s, 3H), 2.89-2.92 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.51 (br, 1H).

[1478] 실시예 17

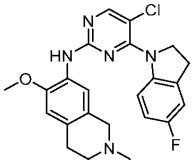


[1479]

[1480] N-(5-클로로-4-(2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1481] 단계 1에서 4-클로로인돌린 대신 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 423 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.44 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.30 (s, 1H).

[1482] 실시예 20

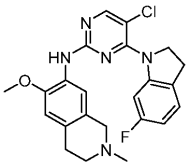


[1483]

[1484] N-(5-클로로-4-(5-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1485] 단계 1에서 4-클로로인돌린 대신 5-플루오로인돌린을 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 440 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.35 (s, 1.5H), 2.79 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

[1486] 실시예 21

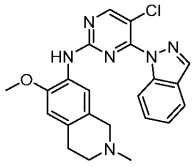


[1487]

[1488] N-(5-클로로-4-(6-플루오로인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1489] 단계 1에서 6-플루오로인돌린을 4-클로로인돌린 대신 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 440 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.35 (s, 0.24H), 3.04 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 0.2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 0.16H), 8.22 (s, 1H).

[1490] 실시예 24

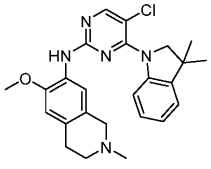


[1491]

[1492] N-(5-클로로-4-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1493] 단계 1에서 1H-인다졸을 4-클로로인돌린 대신 사용한, 실시예 12와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 421 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37-3.37 (m, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 13.4 Hz, 3H).

[1494] 실시예 25



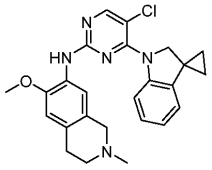
[1495]

[1496] N-(5-클로로-4-(3,3-디메틸인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1497] 단계 1: n-부탄올 (2 mL) 중 3,3-디메틸인돌린 (200 mg, 1.36 mmol)의 용액에 2,4,5-트리클로로피리미딘 (250 mg, 1.36 mmol) 및 DIPEA (175.6 mg, 1.36 mmol)를 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하고, 물 (5 mL)로 희석하고, EA (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/10, v/v)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3,3-디메틸-인돌린 (385 mg, 94.41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 296 $[M+H]^+$.

[1498] 단계 2: Int. W1 (86 mg, 0.323 mmol) 및 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3,3-디메틸-인돌린 (100 mg, 0.323 mmol)을 조건 B3 (실시예 10의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(3,3-디메틸인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (85.5 mg, 58.84% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 450 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

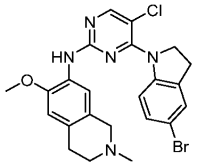
[1499] 실시예 84

[1500] 

[1501] N-(5-클로로-4-(스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1502] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 3,3-스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]히드로클로라이드를 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 440 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.85-6.68 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H).

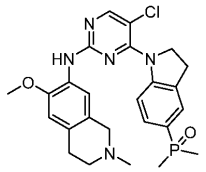
[1503] 실시예 85

[1504] 

[1505] N-(4-(5-브로모인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1506] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 5-브로모인돌린을 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1507] 실시예 86

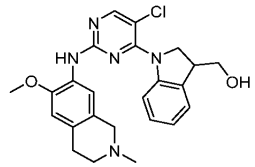


[1508]

[1509] (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-5-일)디메틸포스핀 옥시드

[1510] 디옥산 (2 mL) 중 N-(4-(5-브로모인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (110 mg, 208.66 umol), 디메틸포스핀 옥시드 (26.65 mg, 341.44 umol), $Pd_2(dba)_3$ (10.42 mg, 11.38 umol), Xantphos (6.59 mg, 11.38 umol), 및 트리에틸아민 (69.10 mg, 682.88 umol, 95.18 uL)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$)에 의해 정제하여 (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-5-일)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (57.3 mg, 55% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.31 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

[1511] 실시예 87

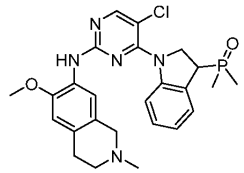


[1512]

[1513] (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)메탄올

[1514] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E6을 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

[1515] 실시예 88



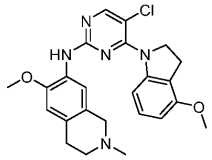
[1516]

[1517] (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)디메틸포스핀 옥시드

[1518] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E7을 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.35 (ddd, J = 18.3, 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (dt, J =

33.1, 16.5 Hz, 6H).

[1519] 실시예 89

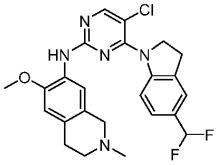


[1520]

[1521] N-(5-클로로-4-(4-메톡시인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1522] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E10을 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 452 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 19.1, 8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.01 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

[1523] 실시예 90

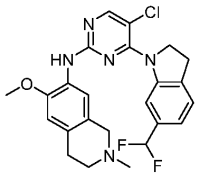


[1524]

[1525] N-(5-클로로-4-(5-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1526] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E12를 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 472 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.19 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.56 (br, 2H), 2.31 (s, 3H).

[1527] 실시예 91

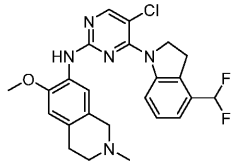


[1528]

[1529] N-(5-클로로-4-(6-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1530] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E13을 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 472 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.18 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

[1531] 실시예 92

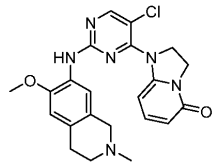


[1532]

[1533] N-(5-클로로-4-(4-(디플루오로메틸)인돌린-1-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1534] 단계 1에서 3,3-디메틸인돌린 대신 Int. E14를 사용한, 실시예 25와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 472 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

[1535] 실시예 31



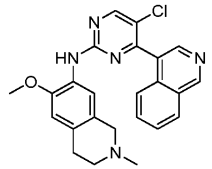
[1536]

[1537] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5(1H)-온

[1538] 단계 1: DMF/디옥산 (2 mL/2 mL) 중 Int. E5 (65 mg, 0.239 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (53 mg, 0.286 mmol), $NaO^tBu$ (45.9 mg, 0.477 mmol), BINAP (3.9 mg, 0.006 mmol) 및 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.3 mg, 0.006 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 빙냉수 (10 mL)로 켄칭하고, EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5-온 (45 mg, 26.63% 수율, 40% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 283.0 $[M+H]^+$.

[1539] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5-온 (40 mg, 0.056 mmol) 및 Int. W1 (10.9 mg, 0.056 mmol)을 조건 B3 (실시예 10의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2,3-디히드로이미다조[1,2-a]피리딘-5(1H)-온을 황색 고체 (2.5 mg, 9.73% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 439.0 $[M+H]^+$.

[1540] 실시예 48



[1541]

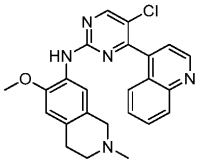
[1542] N-(5-클로로-4-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1543] 단계 1: DME/$H_2O$ (3 mL/1 mL) 중 4-이소퀴놀릴보론산 (100 mg, 578.12 umol)의 용액에 탄산칼륨 (159.8 mg, 1156 umol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (42.3 mg, 57.82 umol), 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (106.0 mg, 578.12 umol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반하고, 실온

으로 냉각시키고, EA (10 mL)로 희석하였다. 여과한 후, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 4/1 v/v)에 의해 정제하여 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)이소퀴놀린을 황색 고체 (50 mg, 63% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$.

[1544] 단계 2: 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)이소퀴놀린 (50 mg, 0.181 mmol) 및 Int. W1 (41.4 mg, 0.181 mmol)을 조건 B3 (실시예 10의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.05% TFA)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (12 mg, 12% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 432 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.98 (s, 3H), 3.06-3.25 (m, 3H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

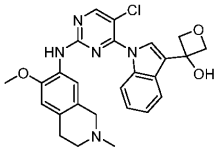
[1545] 실시예 49

[1546] 

[1547] N-(5-클로로-4-(퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1548] 단계 1에서 4-이소퀴놀릴보론산 대신 4-퀴놀릴보론산을 사용한, 실시예 48과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 432 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.36 (s, 1.8H), 2.54 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H), 7.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.4 Hz,1H).

[1549] 실시예 93

[1550] 

[1551] 3-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올

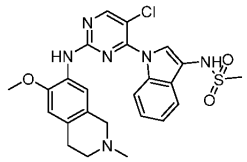
[1552] 단계 1: Int. E16 (440 mg, 1.45 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (293 mg, 1.59 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (400 mg, 58% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 450 $[M+H]^+$.

[1553] 단계 2: 3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (200 mg, 0.444 mmol) 및 Int. W1 (142 mg, 0.533 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 N-(4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1H-인돌-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (170 mg, 73% 수율)을 적색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 606 $[M+H]^+$.

[1554] 단계 3: THF (2 mL) 및 물 (0.3 mL)의 혼합 용매 중 N-(4-(3-(3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)옥세탄-3-일)-1H-인돌-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (80 mg, 131.96 umol)의 용액에 포름산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)를 통해 정제하여 3-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)옥세탄-3-올을 황색 고체 (2.0 mg, 3% 수율)로

서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 492 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.39 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 30.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1555] 실시예 94

[1556] 

[1557] N-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄술폰아미드

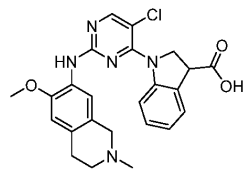
[1558] 단계 1: 3-니트로-1H-인돌 (100 mg, 0.617 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (125 mg, 0.678 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-니트로-1H-인돌 (78 mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 309 $[M+H]^+$.

[1559] 단계 2: 1,4-디옥산 (0.5 mL) 및 물 (0.2 mL)의 혼합 용매 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-니트로-1H-인돌 (78 mg, 252.34 umol)의 용액에 아연 (5.42 mg, 82.89 umol) 및 $NH_4Cl$ (5.2 mg, 97.05 umol)을 0℃에서 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-아민을 갈색 고체 (60 mg, 85% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 279 $[M+H]^+$.

[1560] 단계 3: 무수 DCM (2 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-아민 (60 mg, 214.96 umol)의 현탁액에 MsCl (138.09 mg, 214.96 umol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 5% 수성 시트르산 (20 mL)과 DCM (20 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 상을 물 (10 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1/10~1/5)에 의해 정제하여 N-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄술폰아미드를 황색 고체 (75 mg, 97% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 357 $[M+H]^+$.

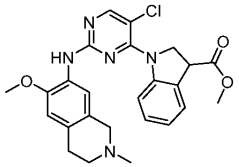
[1561] 단계 4: N-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄술폰아미드 (75 mg, 0.210 mmol) 및 Int. W1 (49 mg, 0.252 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의한 정제 후에 N-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)메탄술폰아미드 (5.2 mg, 5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 513 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 2H).

[1562] 실시예 32

[1563] 

[1564] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1565] 실시예 115



[1566]

[1567] 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트

[1568] 단계 1: NMP (0.6 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (220 mg, 1.20 mmol) 및 인돌린-3-카르복실산 (163 mg, 0.999 mmol)의 혼합물을 150℃에서 15분 동안 교반하고, 역상 크로마토그래피 (물 중 0-80% 메탄올)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (160 mg, 48.55% 수율, 94% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 310.0 $[M+H]^+$.

[1569] 단계 2: i-PrOH (2.5 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (30 mg, 0.097 mmol) 및 Int. W1 (19 mg, 0.097 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (18.4 mg, 0.097 mmol)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 교반하고, 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (1.8 mg, 4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1570] 대안적 합성 방법:

[1571] 단계 1: n-BuOH (5 mL) 중 Int. E17 (300 mg, 1.59 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (292 mg, 1.59 mmol) 및 DIPEA (411.4 mg, 3.18 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 빙냉수 (20 mL)로 켄칭하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM: 0-15%)에 의해 정제하여 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (556 mg, 95% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 324 $[M+H]^+$.

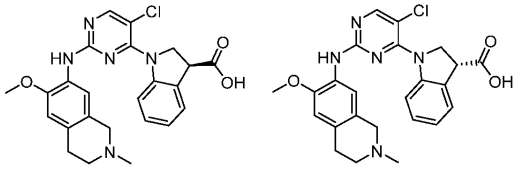
[1572] 단계 2: i-PrOH (10 mL) 중 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (250 mg, 0.678 mmol), Int. W1 (155 mg, 0.678 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (129.1 mg, 0.679 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)으로 켄칭하고, DCM/MeOH (10/1, 30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM: 0-15%)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트의 혼합물 (530 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 480 (메틸 에스테르), 508 (이소프로필 에스테르) $[M+H]^+$.

[1573] 소량의 혼합물을 추가로 정제용-HPLC에 의해 정제하여 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

[1574] 단계 3: THF (5 mL) 중 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)

피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (530 mg) 및 LiOH 수용액 (2 N, 4 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (158 mg, 84% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$.

[1575] 실시예 95 & 96

[1576] 

[1577] (S)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 & (R)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1578] 라세미 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (20 mg)의 키랄-분리 후에 합성하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물 (각각 4.5 mg, 5.1 mg)을 임의로 할당하였다.

[1579] LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.285분; ee 값: >99%.

[1580] LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 2.078분; ee 값: >99%.

[1581] SFC 분리 조건:

[1582] 기기: SFC-150 (타르, 워터스)

[1583] 칼럼: IG 20*250 mm, 10 um (다이셀)

[1584] 칼럼 온도: 35℃

[1585] 이동상: $CO_2$/EtOH (0.2% 메탄올/암모니아) = 50/50

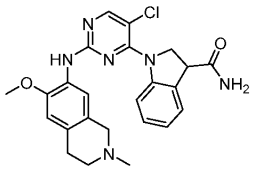
[1586] 유량: 120 g/분

[1587] 배압: 100 bar

[1588] 검출 파장: 214 nm

[1589] 사이클 시간: 8분

[1590] 실시예 33



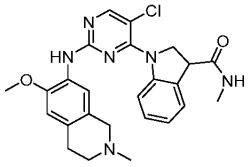
[1591]

[1592] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드

[1593] 단계 1: DMF (1 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (60 mg, 193.46 umol), 염화암모늄 (51.74 mg, 967.32 umol), HATU (110.34 mg, 290.20 umol) 및 트리에틸아민 (58.73 mg, 580.39 umol, 80.90 uL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 빙냉수 (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 0-100%)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 (15 mg, 50.16% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 309 [M+H]+.

[1594] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 (45 mg, 0.146 mmol) 및 Int. W1 (28 mg, 0.146 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 (26.9 mg, 55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 465 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 31.8, 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1595] 실시예 97

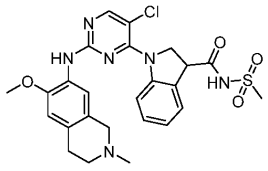


[1596]

[1597] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-메틸인돌린-3-카르복스아미드

[1598] 단계 1에서 염화암모늄 대신 메틸아민 히드로클로라이드를 사용한, 실시예 33과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.31-8.26 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s,1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22-4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1599] 실시예 98



[1600]

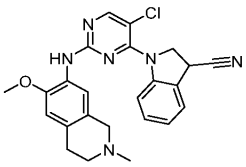
[1601] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(메틸술포

닐)인돌린-3-카르복스아미드

[1602] 단계 1: DCM (5 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (60 mg, 0.193 mmol) 및 CDI (31.47 mg, 0.193 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 메탄술폰아미드 (27.6 mg, 0.290 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 후, DBU (29.5 mg, 0.193 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, HCl 수용액 (1 N, 20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 0-15%)에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N-메틸술포닐-인돌린-3-카르복스아미드를 황색 오일 (45 mg, 37% 수율, 62% 순도)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 387 $[M+H]^+$.

[1603] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N-메틸술포닐-인돌린-3-카르복스아미드 (45 mg, 0.072 mmol) 및 Int. W1 (13.9 mg, 0.072 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 정제용-HPLC (0.1% FA/아세토니트릴)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-(메틸술포닐)인돌린-3-카르복스아미드 (29 mg, 74.1% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 543 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.28 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[1604] 실시예 99

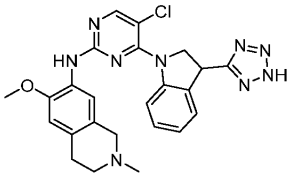
[1605] 

[1606] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴

[1607] 단계 1: DCM (5 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 (100 mg, 0.210 mmol) 및 피리딘 (67 mg, 0.841 mmol)의 용액에 DCM (1 mL) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (88.3 mg, 0.421 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 및 실온에서 6시간 동안 교반하고, 1 N HCl (10 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 (60 mg, 40.2% 수율, 40% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 291 $[M+H]^+$.

[1608] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 (60 mg, 40% 순도) 및 Int. W1 (10.8 mg, 0.056 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 (19.7 mg, 77.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 447 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.58 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

[1609] 실시예 100

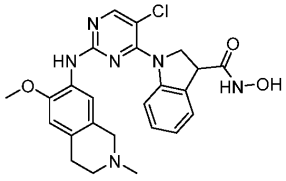


[1610]

[1611] N-(4-(3-(2H-테트라졸-5-일)인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1612] DMF (1.5 mL) 중 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 (45 mg, 0.101 mmol), 아지드화나트륨 (9.8 mg, 0.151 mmol) 및 암모니아 아세테이트 (11.6 mg, 0.151 mmol)의 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, HCl 수용액 (1 N, 5 mL)으로 희석하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (15 mL)로 세척하고 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% 포름산)에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2H-테트라졸-5-일)인돌린-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 백색 고체 (13.4 mg, 27% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 490 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

[1613] 실시예 101



[1614]

[1615] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-히드록시인돌린-3-카르복스아미드

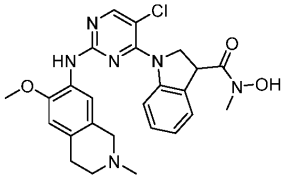
[1616] 단계 1: DCM (5 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 (150 mg, 0.484 mmol), 옥살릴 디클로라이드 (61.4 mg, 0.484 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.8 mg, 0.024 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보닐 클로라이드를 제공하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1617] 단계 2: MeOH (3 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (79.3 mg, 1.14 mmol)의 현탁액에 0℃에서 KOH (63.8 mg, 1.14 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 $N_2$ 하에 10분 동안 교반하고, 여기에 메탄올 (5 mL) 중 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보닐 클로라이드 (75 mg, 0.228 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 빙냉수 (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (MeOH/DCM = 0-10/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N-히드록시인돌린-3-카르복스아미드를 백색 고체 (50 mg, 43% 수율, 64% 순도)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 325 $[M+H]^+$.

[1618] 단계 3: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N-히드록시인돌린-3-카르복스아미드 (50 mg, 64% 순도) 및 Int. W1 (18.9 mg, 0.098 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-히드록시인돌린-3-카르복스아미드 (12.6 mg, 25.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),

7.50-7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

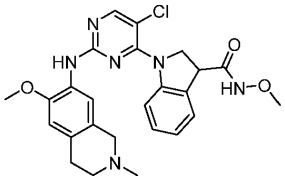
[1619] 실시예 102

[1620] 

[1621] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-히드록시-N-메틸인돌린-3-카르복스아미드

[1622] 단계 2에서 히드록실아민 히드로클로라이드 대신 N-메틸히드록실아민을 사용한, 실시예 101과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 19.3, 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

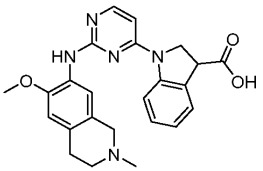
[1623] 실시예 103

[1624] 

[1625] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N-메톡시인돌린-3-카르복스아미드

[1626] 단계 2에서 히드록실아민 히드로클로라이드 대신 O-메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 사용한, 실시예 101과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1627] 실시예 163

[1628] 

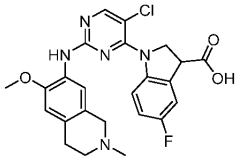
[1629] 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1630] 단계 1: 메탄올 (10 mL) 중 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트의 혼합물 (100 mg) 및 Pd/C (18.2 mg, 0.171 mmol)의 혼합물을 $H_2$ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 고체 케이크를 EA (20 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트의 조 혼합물을 제공하였

으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 446 (메틸 에스테르), 474 (이소프로필 에스테르) $[M+H]^+$.

[1631] 단계 2: 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트의 혼합물 대신에 메틸 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 및 이소프로필 1-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트의 혼합물을 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 432 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.80 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

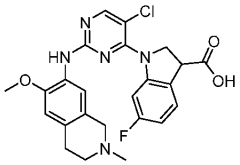
[1632] 실시예 104

[1633] 

[1634] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로인돌린-3-카르복실산

[1635] 단계 1에서 Int. E17 대신 Int. E22를 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 19.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

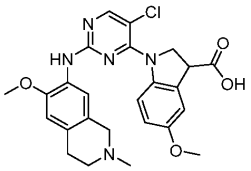
[1636] 실시예 105

[1637] 

[1638] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로인돌린-3-카르복실산

[1639] 단계 1에서 Int. E17 대신 Int. E23을 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.33-8.25 (m, 1H), 8.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.85-6.65 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.79 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 20.7 Hz, 3H).

[1640] 실시예 106

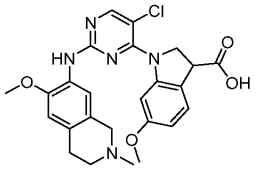


[1641]

[1642] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-메톡시인돌린-3-카르복실산

[1643] 단계 1에서 Int. E17 대신 Int. E24를 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83-6.58 (m, 1H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.41 (s, 1H), 2.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

[1644] 실시예 107

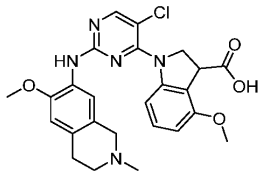


[1645]

[1646] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메톡시인돌린-3-카르복실산

[1647] 단계 1에서 Int. E17 대신 Int. E25를 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.10 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.70 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H).

[1648] 실시예 108

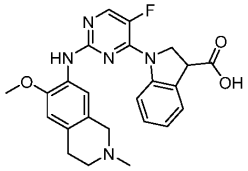


[1649]

[1650] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-메톡시인돌린-3-카르복실산

[1651] 단계 1에서 Int. E17 대신 Int. E26을 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 7H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

[1652] 실시예 109

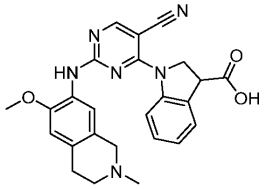


[1653]

[1654] 1-(5-플루오로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1655] 단계 1에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 450 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

[1656] 실시예 110

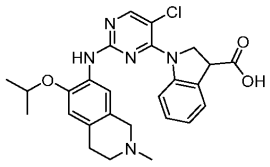


[1657]

[1658] 1-(5-시아노-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1659] 단계 1에서 2,4,5-트리클로로피리미딘 대신 2,4-디클로로피리미딘-5-카르보니트릴을 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 457 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.41 (d, J = 65.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 75.7 Hz, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[1660] 실시예 111

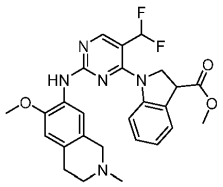


[1661]

[1662] 1-(5-클로로-2-((6-이소프로폭시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산

[1663] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W9를 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$.

[1664] 실시예 112



[1665]

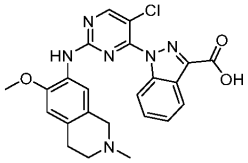
[1666] 메틸 1-(5-(디플루오로메틸)-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트

[1667] 단계 1: DCM (5 mL) 중 2,4-디클로로피리미딘-5-카르브알데히드 (300 mg, 1.70 mmol)의 용액에 N-에틸-N-(트리플루오로-술파닐)에탄아민 (1.37 g, 8.48 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH ~8로 염기성화시키고, 디클로로메탄 (5 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2,4-디클로로-5-(디플루오로메틸)피리미딘을 담황색 오일 (303 mg, 85% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 335 $[M+H]^+$.

[1668] 단계 2: Int. E17 (115.8 mg, 0.653 mmol) 및 2,4-디클로로-5-(디플루오로메틸)피리미딘 (130 mg, 0.653 mmol)을 조건 A3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 메틸 1-(2-클로로-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (160 mg, 68.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 340 $[M+H]^+$.

[1669] 단계 3: 메틸 1-(2-클로로-5-(디플루오로메틸)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (159 mg, 0.445 mmol) 및 Int. W1 (102.6 mg, 0.534 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 메틸 1-(5-(디플루오로메틸)-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실레이트 (30 mg, 10.9% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.34 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.49-2.46 (s, 3H).

[1670] 실시예 113

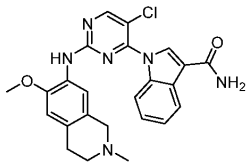


[1671]

[1672] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인다졸-3-카르복실산

[1673] 단계 1에서 Int. E17 대신 메틸 1H-인다졸-3-카르복실레이트를 사용한, 실시예 32의 대안적 합성 방법과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 465 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38-8.22 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1674] 실시예 34



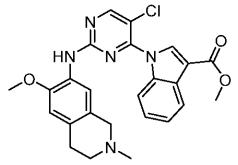
[1675]

[1676] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복스아미드

[1677] 단계 1: 1H-인돌-3-카르복실산 (500 mg, 3.10 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (625.99 mg, 3.41 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 50/1)에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌-3-카르복실산 (200 mg, 19.88% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 308.1 $[M+H]^+$.

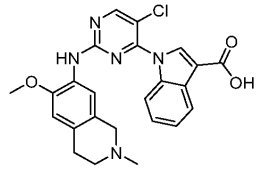
[1678] 단계 2&3: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복실산 대신 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌-3-카르복실산을 사용한, 실시예 33의 단계 1&2의 조건과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 463.1 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29-8.15 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

[1679] 실시예 114

[1680] 

[1681] 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트

[1682] 실시예 35

[1683] 

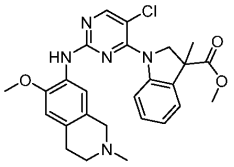
[1684] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실산

[1685] 단계 1: 메틸 1H-인돌-3-카르복실레이트 (1 g, 5.71 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1.15 g, 6.28 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100/1)에 의한 정제 후에 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트 (800 mg, 43.5% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 322 $[M+H]^+$.

[1686] 단계 2: 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트 (200 mg, 0.621 mmol) 및 Int. W1 (143.2 mg, 0.745 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100/1)에 의한 정제 후에 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트 (138 mg, 44.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 478 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1687] 단계 3: 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실레이트 (454 mg, 0.950 mmol), AcOH (456 mg, 7.60 mmol) 및 HCl 수용액 (6 N, 36 mL)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.04% 포름산)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-카르복실산 (33.1 mg, 7.5% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 464.2 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

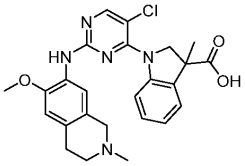
[1688] 실시예 116



[1689]

[1690] 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트

[1691] 실시예 117



[1692]

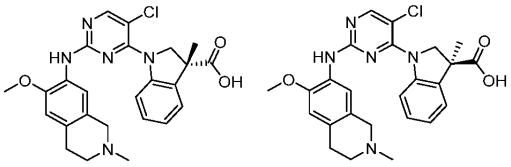
[1693] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산

[1694] 단계 1: n-부탄올 (4 mL) 중 Int. E18 (158 mg, 0.826 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (197.0 mg, 1.07 mmol) 및 DIPEA (427.2 mg, 3.30 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCM/MeOH (10/1, 100 mL) 및 물 (30 mL)로 희석하였다. 수성 상을 분리하고, DCM/MeOH (10/1, 30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE: 30%)에 의해 정제하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE: 30%)에 의한 정제 후에 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 (257 mg, 89.2% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 338 $[M+H]^+$.

[1695] 단계 2: 이소프로판올 (3 mL) 중 메틸 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.148 mmol), Int. W1 (40.6 mg, 0.177 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (28.1 mg, 0.148 mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (4 mL)으로 중화시키고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 (20 mg, 27.4% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

[1696] 단계 3: THF (2.5 mL) 중 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 (20 mg, 0.040 mmol) 및 수산화리튬 수용액 (2 N, 0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% 포름산)에 의해 정제하여 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산을 백색 고체 (10.7 mg, 55% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[1697] 실시예 118 & 119



[1698]

[1699] (R)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산 & (S)-1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산

[1700] 라세미 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산의 키랄-분리 후에 합성하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물을 임의로 할당하였다.

[1701] LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.079분; ee 값: >99%.

[1702] LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.501분; ee 값: >99%.

[1703] SFC 분리 조건:

[1704] 기기: SFC-150 (타르, 워터스)

[1705] 칼럼: IG 20*250 mm, 10 um (다이셀)

[1706] 칼럼 온도: 35℃

[1707] 이동상: $CO_2$/EtOH (0.5% 메탄올/암모니아) = 45/55

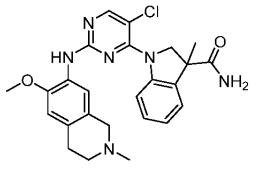
[1708] 유량: 120 g/분

[1709] 배압: 100 bar

[1710] 검출 파장: 214 nm

[1711] 사이클 시간: 3분

[1712] 실시예 120



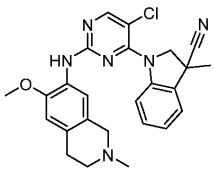
[1713]

[1714] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드

[1715] 단계 1: Int. E19 (148 mg, 0.798 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (146.4 mg, 0.798 mmol)을 조건 A3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE: 1/5)에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드 (199 mg, 69.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 323 $[M+H]^+$.

[1716] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드 (199 mg, 0.585 mmol) 및 Int. W1 (135.0 mg, 0.702 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드 (82.5 mg, 28.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

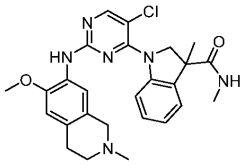
[1717] 실시예 121

[1718] 

[1719] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르보니트릴

[1720] 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)인돌린-3-카르복스아미드 대신 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복스아미드를 사용한, 실시예 99와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

[1721] 실시예 122

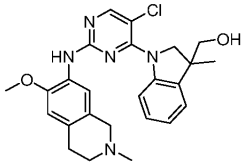
[1722] 

[1723] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드

[1724] 단계 1: Int. E20 (68 mg, 0.357 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (72.1 mg, 0.393 mmol)을 조건 A3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH: 10/1)에 의한 정제 후에 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드 (72 mg, 59.7% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 337 $[M+H]^+$.

[1725] 단계 2: 1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-N,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드 (72 mg, 0.214 mmol) 및 Int. W1 (41.1 mg, 0.214 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% FA)에 의한 정제 후에 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-N,3-디메틸인돌린-3-카르복스아미드 (45.6 mg, 43.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 493 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.58 (s, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.61 (d, J = 64.4 Hz, 3H).

[1726] 실시예 123



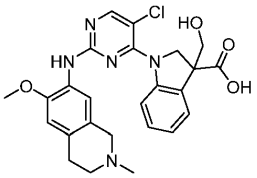
[1727]

[1728] (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올

[1729] 단계 1: Int. E21 (60 mg, 0.382 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (70 mg, 0.382 mmol)을 조건 A3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH: 10/1)에 의한 정제 후에 (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올 (85 mg, 64.6% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 310 $[M+H]^+$.

[1730] 단계 2: (1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올 (85 mg,0.273 mmol) 및 Int. W1 (62.9 mg, 0.327 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 정제용-HPLC (MeCN/0.1% FA)에 의한 정제 후에 (1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)메탄올 (22.4 mg, 17.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz,1H),7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

[1731] 실시예 124

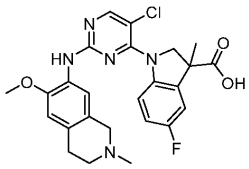


[1732]

[1733] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-(히드록시메틸)인돌린-3-카르복실산

[1734] 단계 1에서 Int. E18 대신 Int. E37을 사용한, 실시예 117과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (br, 1H), 3.33 (br, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

[1735] 실시예 125



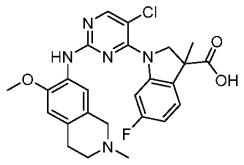
[1736]

[1737] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산

[1738] 단계 1에서 Int. E18 대신 Int. E27을 사용한, 실시예 117과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H),

7.18 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 2.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.36 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H).

[1739] 실시예 126

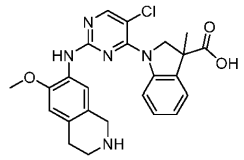


[1740]

[1741] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-카르복실산

[1742] 단계 1에서 Int. E18 대신 Int. E28을 사용한, 실시예 117과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

[1743] 실시예 127

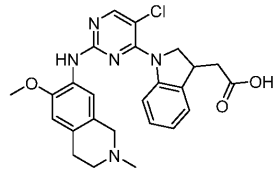


[1744]

[1745] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실산

[1746] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W11을 사용한, 실시예 117과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H).

[1747] 실시예 128

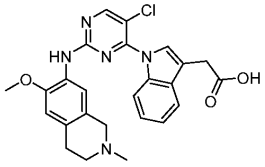


[1748]

[1749] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-일)아세트산

[1750] 단계 1에서 Int. E18 대신 Int. E29를 사용한, 실시예 117과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (d, J = 21.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 22.6, 7.7 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

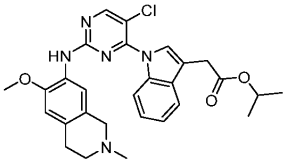
[1751] 실시예 129



[1752]

[1753] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산

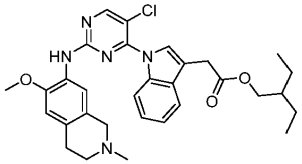
[1754] 실시예 130



[1755]

[1756] 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트

[1757] 실시예 131



[1758]

[1759] 2-에틸부틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트

[1760] 단계 1: 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 (300 mg, 1.71 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (314.1 mg, 1.71 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 역상 크로마토그래피에 의한 정제 후에 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산 (93 mg, 16.0% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 322 $[M+H]^+$.

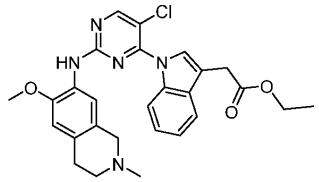
[1761] 단계 2: 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산 (93 mg, 0.274 mmol) 및 Int. W1 (66.6 mg, 0.329 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1)에 의한 정제 후에 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트 (120 mg, 80.0% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.94 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[1762] 2-에틸부틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트를 단계 2에서 용매로서 2-에틸부탄-1-올을 사용하여 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 562 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.45 (dd, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

[1763] 단계 3: 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트 (142 mg, 0.273 mmol)를 실시예 117의 단계 3과 동일한 조건 하에

사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$)에 의한 정제 후에 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산을 백색 고체 (57.9 mg, 44.4% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

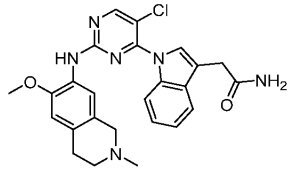
[1764] 실시예 132

[1765] 

[1766] 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트

[1767] 에탄올 (1 mL) 중 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산 (60 mg, 0.126 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (29.9 mg, 0.251 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$ & 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/아세토니트릴)에 의해 정제하여 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세테이트를 담황색 고체 (7.8 mg, 12% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

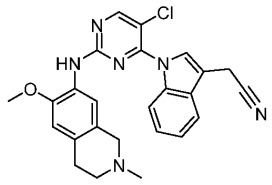
[1768] 실시예 133

[1769] 

[1770] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트아미드

[1771] DMF (1 mL) 중 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산 (30 mg, 0.060 mmol), 염화암모늄 (31.9 mg, 0.596 mmol), 및 HATU (34.0 mg, 0.089 mmol)의 혼합물에 DIPEA (115.6 mg, 0.894 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트아미드 (9.1 mg, 32.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 477 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1772] 실시예 134

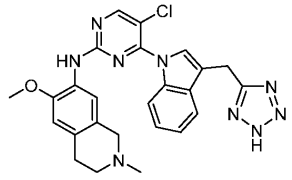


[1773]

[1774] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세토니트릴

[1775] DCM (2 mL) 중 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트아미드 (50 mg, 0.105 mmol) 및 피리딘 (33.2 mg, 0.419 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (44.0 mg, 0.210 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 및 실온에서 6시간 동안 교반하고, HCl 수용액 (1 N, 10 mL)으로 켄칭하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (0.1% FA/MeCN)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세토니트릴 (19.3 mg, 39.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 459 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.89 (s, 1H),7.81 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz,2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1776] 실시예 135

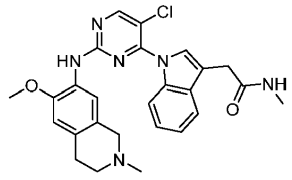


[1777]

[1778] N-(4-(3-((2H-테트라졸-5-일)메틸)-1H-인돌-1-일)-5-클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1779] 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)인돌린-3-카르보니트릴 대신 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세토니트릴을 사용한, 실시예 100과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.52 (s, 3H).

[1780] 실시예 136



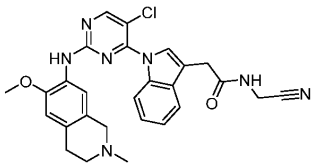
[1781]

[1782] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-N-메틸아세트아미드

[1783] 염화암모늄 대신 메틸아민을 사용한, 실시예 133과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 491 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.76 (s,

1H), 7.61 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1784] 실시예 137

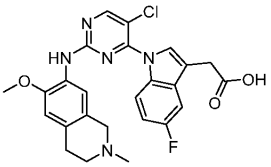


[1785]

[1786] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-N-(시아노메틸)아세트아미드

[1787] 염화암모늄 대신 2-아미노아세토니트릴 황산을 사용한, 실시예 133과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 516 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.15 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1788] 실시예 138

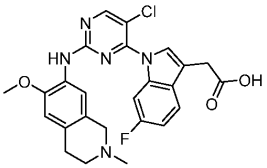


[1789]

[1790] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산

[1791] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.77 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 2H), 7.04 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

[1792] 실시예 139

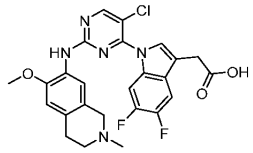


[1793]

[1794] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산

[1795] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

[1796] 실시예 140

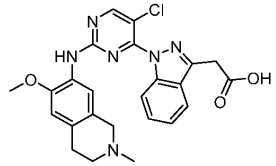


[1797]

[1798] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산

[1799] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 2-(5,6-디플루오로-1H-인돌-3-일)아세트산을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 514 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.32 (d, J = 13.1 Hz, 3H).

[1800] 실시예 141

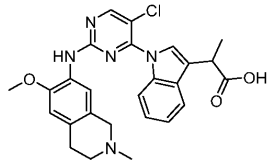


[1801]

[1802] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)아세트산

[1803] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 2-(1H-인다졸-3-일)아세트산을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$.

[1804] 실시예 142

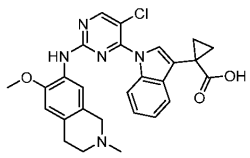


[1805]

[1806] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)프로판산

[1807] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 Int. E30을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 492 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1808] 실시예 143

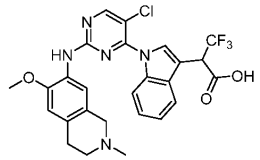


[1809]

[1810] 1-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)시클로프로판-1-카르복실산

[1811] 2-(1H-인돌-3-일)아세트산 대신 Int. E31을 사용한, 실시예 129와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 2.1 Hz, 2H).

[1812] 실시예 144

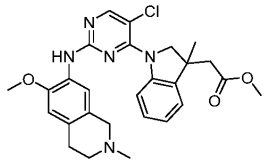
[1813] 

[1814] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판산

[1815] 단계 1: Int. E32 (200 mg, 0.822 mmol)) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (226.3 mg, 1.23 mmol)을 조건 A1 하에 사용하고, 역상 크로마토그래피 (MeCN/0.03% TFA)에 의한 정제 후에 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (190 mg, 47.4% 수율, 80% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 390 $[M+H]^+$.

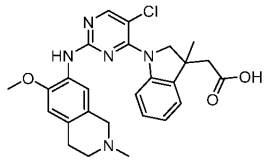
[1816] 단계 2: Int. W1 (112.4 mg, 0.584 mmol) 및 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-3,3,3-트리플루오로프로판산 (190 mg, 0.487 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의한 정제 후에 1-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)시클로프로판-1-카르복실산을 백색 고체 (9.3 mg, 3.4% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 546 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (br, 2H), 2.88 (br, 5H), 2.56 (br, 2H).

[1817] 실시예 145

[1818] 

[1819] 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

[1820] 실시예 146

[1821] 

[1822] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

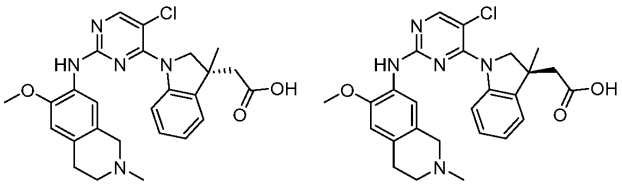
[1823] 단계 1: n-BuOH (3 mL) 중 Int. E33 (67 mg, 0.248 mmol)의 혼합물에 2,4,5-트리클로로피리미딘 (45.5 mg, 0.248 mmol) 및 DIPEA (96.19 mg, 0.744 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 빙냉수 (20 mL)로 켄칭하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼

럼 크로마토그래피 (DCM/PE = 0-100%)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (80 mg, 83.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 352 $[M+H]^+$.

[1824] 단계 2: i-PrOH (5 mL) 중 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (80 mg, 0.227 mmol)의 혼합물에 Int. W1 (51.5 mg, 0.227 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (43.2 mg, 0.227 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)으로 켄칭하고, DCM/MeOH (v/v = 10/1, 30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 0-15%)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (70 mg, 42.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.38 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.78 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[1825] 단계 3: THF (5 mL) 중 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (70 mg, 0.096 mmol) 및 LiOH 수용액 (2 N, 1 mL)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (23.0 mg, 46.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[1826] 실시예 147 & 148



[1827]

[1828] (R)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 &
(S)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1829] 방법 1:

[1830] 단계 1: 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (157 mg)의 SFC 키랄 분리로 (R)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 및 (S)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (67 mg, 각각 63 mg)를 제공하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물을 임의로 할당하였다.

[1831] LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 1.829분; ee 값: 98.3%.

[1832] LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 3.427분; ee 값: >99%.

[1833] SFC 분리 조건:

[1834] 기기: SFC-80 (타르, 워터스)

[1835] 칼럼: AD-H 20*250 mm, 10 um (다이셀)

[1836] 칼럼 온도: 35℃

[1837] 이동상: $CO_2$/EtOH (0.2% 메탄올/암모니아) = 50/50

[1838] 유량: 80 g/분

[1839] 배압: 100 bar

[1840] 검출 파장: 214 nm

[1841] 사이클 시간: 6.9분

[1842] 단계 2: (R)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 및 (S)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트를 실시예 146의 단계 3과 동일한 조건 하에 개별적으로 가수분해하여 (R)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 및 (S)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (17.6 mg, 각각 33.8 mg)을 제공하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물을 임의로 할당하였다.

[1843] LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 13.7, 7.7 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.384분; ee 값: >99%.

[1844] LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 2H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.132분; ee 값: >99%.

[1845] 방법 2:

[1846] 단계 1: 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트의 SFC 키랄 분리로 (R)-메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 및 (S)-메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트를 제공하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물을 임의로 할당하였다.

[1847] LC-MS (ESI) m/z: 352 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 1.191분; ee 값: >99%.

[1848] LC-MS (ESI) m/z: 352 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 1.519분; ee 값: >99%.

[1849] SFC 분리 조건:

[1850] 기기: SFC-80 (타르, 워터스)

[1851] 칼럼: AD-H 20*250 mm, 10 um (다이셀)

[1852] 칼럼 온도: 35℃

[1853] 이동상: $CO_2$/이소프로판올 (0.2% 메탄올/암모니아) = 87/13

[1854] 유량: 80 g/분

[1855] 배압: 100 bar

[1856] 검출 파장: 214 nm

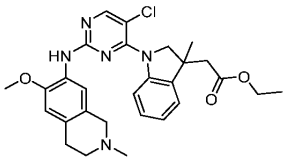
[1857] 사이클 시간: 2.8분

[1858] (단계 2&3의 대표적인 예로서 하나의 입체이성질체)

[1859] 단계 2: t-부탄올 (25 mL) 중 Int. W1 (1.36 g, 5.96 mmol), (S)-메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (2.1 g, 5.96 mmol) 및 TsOH·$H_2O$ (1.13 g, 5.96 mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)에 붓고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 (S)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (1.8 g, 56.3% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$.

[1860] 단계 3: 물 (5 mL) 중 수산화리튬 수화물 (264 mg, 6.3 mmol) 및 MeOH (5 mL) 중 (S)-메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (1.6 g, 3.15 mmol)의 용액의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 아세트산을 사용하여 pH ~3으로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$)에 의해 정제하여 (S)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (839.3 mg, 53.9% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). 키랄-HPLC 체류 시간: 1.132분; ee 값: >99%.

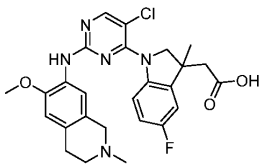
[1861] 실시예 149

[1862] 

[1863] 에틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트

[1864] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-3-일)아세트산 대신 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산을 사용한, 실시예 132와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 522 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.75 (dd, J = 10.1, 7.2 Hz, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1865] 실시예 150

[1866] 

[1867] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-

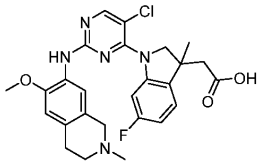
3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1868] 단계 1: n-BuOH (2 mL) 중 Int. E34 (295 mg, 1.32 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (266.6 mg, 1.45 mmol) 및 DIPEA (170.5 mg, 1.32 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/4) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (416 mg, 85.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 370 $[M+H]^+$.

[1869] 단계 2: i-PrOH (2 mL) 중 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (100 mg, 0.270 mmol), Int. W1 (62.3 mg, 0.324 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (51.3 mg, 0.270 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH ~8로 중화시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/4) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (186 mg, 80.7% 수율, 60% 순도)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 526 $[M+H]^+$.

[1870] 단계 3: THF (8 mL) 중 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (186 mg, 0.354 mmol) 및 LiOH 수용액 (2N, 3.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM/MeOH (v/v, 10/1, 10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (57.6 mg, 31.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1871] 실시예 151

[1872] 


[1873] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

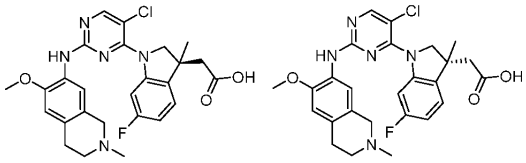
[1874] 단계 1: n-BuOH (2 mL) 중 Int. E35 (78 mg, 0.349 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (64.1 mg, 0.349 mmol) 및 DIPEA (135.2 mg, 1.05 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/10) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (100 mg, 73.4% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 370 $[M+H]^+$.

[1875] 단계 2: i-PrOH (2 mL) 중 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (82.7 mg, 0.232 mmol), Int. W1 (63.8 mg, 0.279 mmol) 및 $TsOH \cdot H_2O$ (53.0 mg, 0.279 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH ~8로 중화시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하

였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (81 mg, 62.9% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 526 $[M+H]^+$.

[1876] 단계 3: 디옥산 (4 mL) 중 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (81 mg, 0.154 mmol) 및 LiOH 수용액 (1N, 4 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (29.8 mg, 37.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.46 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1877] 실시예 152 & 153



[1878]

[1879] (S)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 & (R)-2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1880] 라세미 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산의 키랄-분리 후에 합성하였다. 입체화학은 확인되지 않았고, 2종의 생성물을 임의로 할당하였다.

[1881] LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 11.913분; ee 값: 80.4%.

[1882] LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$. 키랄-HPLC 체류 시간: 16.631분; ee 값: 98.9%.

[1883] SFC 분리 조건:

[1884] 기기: 길슨-281

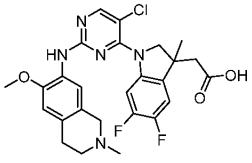
[1885] 칼럼: IG 20*250 mm, 10 um

[1886] 이동상: n-헥산 (0.1% 디메틸아민)/EtOH (0.1% 디에틸아민) = 65:35

[1887] 유량: 40 mL/분

[1888] 사이클 시간: 22분

[1889] 실시예 154



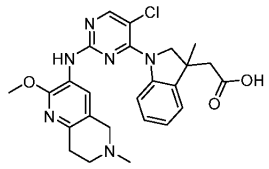
[1890]

[1891] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-5,6-디플루

오로-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1892] Int. E33 대신 Int. E36을 사용한, 실시예 146과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 530 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

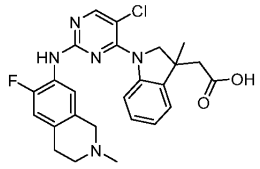
[1893] 실시예 155

[1894] 

[1895] 2-(1-(5-클로로-2-((2-메톡시-6-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-3-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1896] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W4를 사용하고, 단계 2에서 메틸 에스테르의 가수분해로 인한 단계 3을 생략한, 실시예 146과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 495 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35(t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.7Hz,1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.56 (s,1H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

[1897] 실시예 156

[1898] 

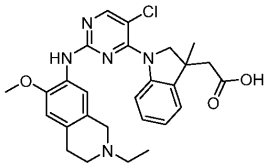
[1899] 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1900] 단계 1: i-PrOH (4 mL) 중 메틸 2-(1-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 (195.4 mg, 0.555 mmol), Int. W7 (100 mg, 0.555 mmol) 및 TsOH·$H_2O$ (105.5 mg, 0.555 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 사용하여 pH ~8로 중화시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 및 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트의 혼합물 (440 mg)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 496 (메틸 에스테르), 524 (이소프로필 에스테르) $[M+H]^+$.

[1901] 단계 3: THF (4 mL) 중 메틸 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트 및 이소프로필 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세테이트의 혼합물 (220 mg) 및 LiOH 수용액 (2 N, 4 mL)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 50℃에서 16시간 동안 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM/MeOH (10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$)에 의해 정제하여 2-(1-(5-클로로-2-((6-플루오로-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리

미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (26.5 mg, 12.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 482 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.07-6.92 (m, 3H), 4.41 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

[1902] 실시예 157

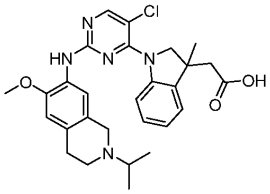


[1903]

[1904] 2-(1-(5-클로로-2-((2-에틸-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1905] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W8을 사용한, 실시예 146에서와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s,1H), 7.31 (dd, J = 21.0, 7.7 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.50-2.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1906] 실시예 158

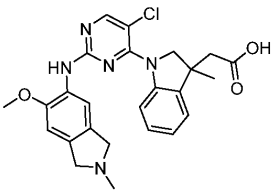


[1907]

[1908] 2-(1-(5-클로로-2-((2-이소프로필-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1909] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W5를 사용한, 실시예 146에서와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 522 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1910] 실시예 159

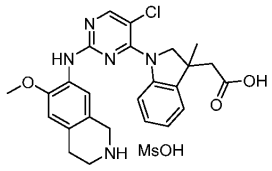


[1911]

[1912] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸이소인돌린-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산

[1913] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W9를 사용한, 실시예 146에서와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.70 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[1914] 실시예 160



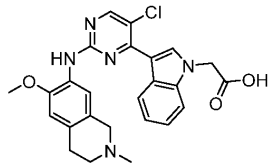
[1915]

[1916] 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 메탄술폰산

[1917] 단계 2에서 Int. W1 대신 Int. W11을 사용한, 실시예 146과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$.

[1918] 아세토니트릴 (20 mL) 중 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산 (40 mg, 0.083 mmol)의 용액에 메탄술폰산 (8.0 mg, 0.083 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (15 mL)로 희석하고, 동결건조시켜 2-(1-(5-클로로-2-((6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-일)아세트산의 메탄술폰산 염 (39.4 mg, 81.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.97 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.24 (m, 10H).

[1919] 실시예 161



[1920]

[1921] 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세트산

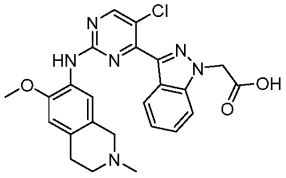
[1922] 단계 1: 무수 THF (10 mL) 중 인돌 (600.0 mg, 5.12 mmol)의 용액에 THF 중 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (1 M, 5 mL)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 2,4,5-트리클로로피리미딘 (466 mg, 2.54 mmol)을 10분 후에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)과 DCM (20 mL x 3) 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (5-10% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌을 황색 고체 (160 mg, 12% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 264 $[M+H]^+$.

[1923] 단계 2: DMF (5 mL) 중 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (160 mg, 0.606 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (303.5 mg, 1.82 mmol, 201.00 uL)의 용액에 중탄산나트륨 (254.5 mg, 3.03 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (20-30% EA/PE) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트를 담황색 오일 (220 mg, 93% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 315 $[M+H]^+$.

[1924] 단계 3: 에틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트 (100 mg, 0.286 mmol) 및 Int. W1 (78.4 mg, 0.343 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (30-60% MeOH/DCM)에 의한 정제 후에 이소프로필 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트 (238 mg, 72.9% 수율)를 담황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$.

[1925] 단계 4: THF (6 mL) 및 물 (3 mL) 중 이소프로필 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트 (238 mg, 0.412 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (480.1 mg, 11.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 포름산을 사용하여 pH ~5로 산성화시키고, 정제용-HPLC (0.1% 포름산/아세토니트릴)에 의해 정제하여 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세트산 (124.9 mg, 63.4% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 478 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.47-8.30 (m, 2H), 8.23 (d, J = 32.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1926] 실시예 162

[1927] 


[1928] 2-(3-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-1H-인다졸-1-일)아세트산

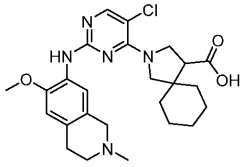
[1929] 단계 1: THF (15 mL) 중 3-아이오도-1H-인다졸 (500 mg, 2.05 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡시드 (344.9 mg, 3.07 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하고, 이어서 에틸 2-브로모아세테이트 (684.3 mg, 4.10 mmol)를 1시간 후에 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EA (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (15-20% EA/PE)에 의해 정제하여 에틸 2-(3-아이오도-1H-인다졸-1-일)아세테이트를 무색 오일 (549 mg, 81% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 331 $[M+H]^+$.

[1930] 단계 2: 디옥산 (10 mL) 중 에틸 2-(3-아이오도-1H-인다졸-1-일)아세테이트 (520 mg, 1.58 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸디스탄난 (1.03 g, 3.15 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (182.1 mg, 0.158 mmol)의 혼합물을 $N_2$로 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 1 M KF 용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 물 (30 mL)로 희석하고, 디클로로메탄/메탄올 (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/4) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(3-(트리메틸스탄닐)-1H-인다졸-1-일)아세테이트를 무색 오일 (145 mg, 25% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 369 $[M+H]^+$.

[1931] 단계 3: 디옥산 (5 mL) 중 에틸 2-(3-(트리메틸스탄닐)-1H-인다졸-1-일)아세테이트 (145 mg, 0.395 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (72.5 mg, 0.395 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (45.7 mg, 0.040 mmol)의 혼합물을 $N_2$로 퍼징하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/4) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인다졸-1-일)아세테이트를 백색 고체 (68 mg, 49% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 351 $[M+H]^+$.

[1932] 단계 4&5: 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌-1-일)아세테이트 대신 에틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인다졸-1-일)아세테이트를 사용한, 실시예 161의 단계 3&4와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 479 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.57 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

[1933] 실시예 167



[1934]

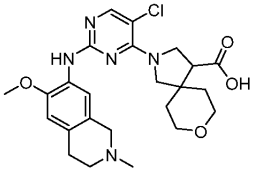
[1935] 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실산

[1936] 단계 1: DCM (5 mL) 중 Int. E38 (500 mg, 2.37 mmol) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘 (434.0 mg, 2.37 mmol)의 용액에 DIPEA (917.5 mg, 7.10 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙냉 포화 $NH_4Cl$ 수용액 (30 mL)으로 켄칭하고, EA (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 5-15%)에 의해 정제하여 에틸 2-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트 (798 mg, 94.1% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 358 $[M+H]^+$.

[1937] 단계 2: 에틸 2-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.279 mmol) 및 Int. W1 (63.8 mg, 0.279 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 5-10%)에 의한 정제 후에 에틸 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트 (116 mg, 70.3% 수율, 87% 순도)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 514 $[M+H]^+$.

[1938] 단계 3: 메틸 1-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-메틸인돌린-3-카르복실레이트 대신 에틸 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실레이트를 사용한, 실시예 117의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 486 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.97 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.24 (m, 10H).

[1939] 실시예 168

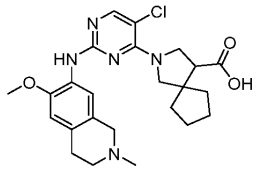


[1940]

[1941] 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-4-카르복실산

[1942] Int. E38 대신 Int. E39를 사용한, 실시예 167과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 488 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.56-1.44 (m, 3H).

[1943] 실시예 169

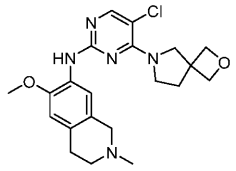


[1944]

[1945] 2-(5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-아자스피로[4.4]노난-4-카르복실산

[1946] Int. E38 대신 Int. E40을 사용한, 실시예 167과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 472 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.49 (s, 1H).

[1947] 실시예 170



[1948]

[1949] N-(5-클로로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1950] 단계 1: THF (3 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1 g, 5.45 mmol) 및 수산화나트륨 수용액 (1 N, 1 mL)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 1 N HCl을 사용하여 pH ~6으로 산성화시키고, $CH_2Cl_2$ (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 20% $CH_2Cl_2$/석유 에테르 중에서 재결정화에 의해 정제하여 2,5-디클로로피리미딘-4(3H)-온 (374 mg, 29% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 165 $[M+H]^+$.

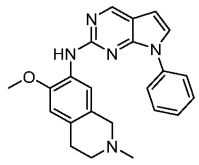
[1951] 단계 2: 2,5-디클로로피리미딘-4(3H)-온 (351 mg, 1.38 mmol) 및 Int. W1 (347.9 mg, 1.52 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 4/1)에 의한 정제 후에 5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온 (419 mg, 78.4% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 321 $[M+H]^+$.

[1952] 단계 3: 포스포릴 트리클로라이드 (1 mL) 중 5-클로로-2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온 (150 mg, 0.388 mmol)의 용액을 95℃에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (50 mL)에 붓고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 N-(4,5-디클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (160 mg, 36% 수율, 30% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 339 $[M+H]^+$.

[1953] 단계 4: N-(4,5-디클로로피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (140 mg, 0.124 mmol, 30% 순도) 및 2-옥사-7-아자스피로[3.4]옥탄 (16.8 mg, 0.149 mmol)을 조건 A3 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의한 정제 후에 N-(5-클로로-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (11.8 mg, 22.9% 수율)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 415 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.87-

3.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[1954] 실시예 36



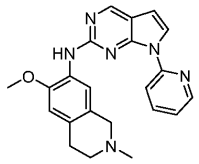
[1955]

[1956] 6-메톡시-2-메틸-N-(7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1957] 단계 1: DMF (8 mL) 중 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (153 mg, 1.0 mmol), 1-브로모-2-아이오도-벤젠 (422.78 mg, 1.50 mmol), 탄산칼륨 (413.09 mg, 3.0 mmol), CuI (379.49 mg, 2.0 mmol) 및 (1S,2S)-$N^1$,$N^2$-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (282.95 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 하에 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 $H_2O$ (100 mL)로 희석하고, 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL x 4)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/15 v/v)에 의해 정제하여 2-클로로-7-페닐-피롤로[2,3-d]피리미딘을 황색 고체 (40 mg, 17% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 230 $[M+H]^+$.

[1958] 단계 2: 2-클로로-7-페닐-피롤로[2,3-d]피리미딘 (60 mg, 0.26 mmol) 및 Int. W1 (60.3 mg, 0.31 mmol)을 조건 B4 (실시예 28의 단계 2에 예시된 바와 같음) 하에 사용하고, 정제용-HPLC (MeCN/0.1% FA)에 의한 정제 후에 6-메톡시-2-메틸-N-(7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (21.4 mg, 21% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 386 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 Mhz, $CD_3OD$): δ (ppm) 2.73 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

[1959] 실시예 37

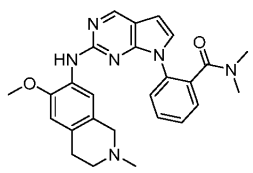


[1960]

[1961] 6-메톡시-2-메틸-N-(7-(피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1962] 단계 1에서 1-브로모-2-아이오도-벤젠 대신 2-브로모피리딘을 사용한, 실시예 36과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 387 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ (ppm) 2.99 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H),8.65 (s, 1H).

[1963] 실시예 38

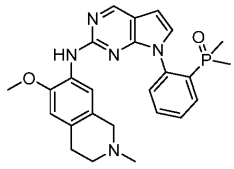


[1964]

[1965] 2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N,N-디메틸벤즈아미드

[1966] 단계 1에서 1-브로모-2-아이오도-벤젠 대신 브로모-N,N-디메틸벤즈아미드를 사용한, 실시예 36과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 457 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ (ppm) 2.56 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.72 (s, 1H).

[1967] 실시예 39

[1968] 

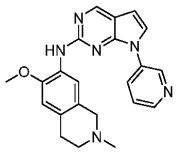
[1969] (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)페닐) 디메틸포스핀 옥시드

[1970] 단계 1: 건조 DCM (12 mL) 중 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (153 mg, 996.29 umol), (2-브로모페닐)보론산 (600.25 mg, 2.99 mmol), 및 $Cu(OAc)_2$ (361.9 mg, 1.99 mmol)의 혼합물에 실온에서 $NEt_3$(403.3 mg, 3.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 (EA/PE = 1/5 v/v) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(2-브로모페닐)-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘을 백색 고체 (36 mg, 12% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 308 $[M+H]^+$.

[1971] 단계 2: 7-(2-브로모페닐)-2-클로로-피롤로[2,3-d]피리미딘 (100 mg, 0.324 mmol), 및 Int. W1 (62.3 mg, 0.324 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 정제용-TLC (DCM/MeOH = 15/1)에 의한 정제 후에 N-(7-(2-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 황색 고체 (94 mg, 62% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 464 $[M+H]^+$.

[1972] 단계 3: tert-부틸 3-아이오도인돌-1-카르복실레이트 대신 N-(7-(2-브로모페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민을 사용한, Int. E1의 단계 3과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 462 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ (ppm) 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.00 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 8.76 (s, 1H).

[1973] 실시예 40

[1974] 

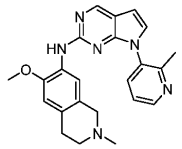
[1975] 6-메톡시-2-메틸-N-(7-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1976] 단계 1: 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (0.500 g, 3.26 mmol), 3-피리딜보론산 (1.000 g, 8.14 mmol) 및 구리 디아세테이트 (0.887 g, 4.88 mmol)의 혼합물을 피리딘 (12.5 mL) 중에서 60℃에서 16시간 동안 $O_2$ 하에 교반하고, 진공 하에 농축시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/5)에 의해 정제하여 2-클로로-7-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (520 mg, 62.3% 수율, 90% 순도)을 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 231.1 $[M+H]^+$.

[1977] 단계 2: 2-클로로-7-(3-피리딜)피롤로[2,3-d]피리미딘 (100 mg, 0.434 mmol), 및 Int. W1 (100 mg, 0.520 mmol)을 조건 B4 하에 사용하고, 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/MeCN)에 의한 정제 후에 메톡시-

2-메틸-N-(7-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (40.9 mg, 24.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 387 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.57 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 66.6 Hz, 3H).

[1978] 실시예 41

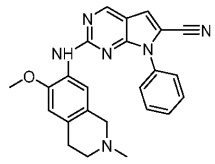


[1979]

[1980] 6-메톡시-2-메틸-N-(7-(2-메틸피리딘-3-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

[1981] 단계 1에서 3-피리딜보론산 대신 (2-메틸피리딘-3-일)보론산을 사용한, 실시예 40과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 401 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 2H), 6.71 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

[1982] 실시예 164



[1983]

[1984] 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴

[1985] 단계 1: THF (30 mL) 중 5-브로모-2-클로로-N-페닐-피리미딘-4-아민 (1.5 g, 5.27 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (192.87 mg, 263.58 umol)의 교반 혼합물에 트리에틸아민 (800.16 mg, 7.91 mmol, 1.10 mL) 및 3,3-디에톡시프로프-1-인 (1.01 g, 7.91 mmol, 1.13 mL)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$로 퍼징하고, 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 CuI (50.20 mg, 263.58 umol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 $N_2$로 다시 퍼징하고, 60℃에서 48시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 물 (50 mL)로 희석하고, 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (30 mLx3)로 추출하고, 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/석유 에테르에서 20% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-이닐)-N-페닐-피리미딘-4-아민을 황색 고체 (1.18 g, 67% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 332 $[M+H]^+$.

[1986] 단계 2: THF (2 mL) 중 2-클로로-5-(3,3-디에톡시프로프-1-이닐)-N-페닐-피리미딘-4-아민 (400 mg, 1.21 mmol)의 교반 용액에 실온에서 THF 중 1 N TBAF (6.03 mmol, 6 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, $H_2O$ (50 mL) 및 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (20 mLx3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (10% EtOAc/석유 에테르에서 30% EtOAc/석유 에테르)에 의해 정제하여 2-클로로-6-(디에톡시메틸)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 회색 고체 (280 mg, 70% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 332 $[M+H]^+$.

[1987] 단계 3: 2-클로로-6-(디에톡시메틸)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (100 mg, 0.3 mmol) 및 Int. W1 (57.8 mg, 0.3 mmol)을 조건 B4 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM: 5-10%)에

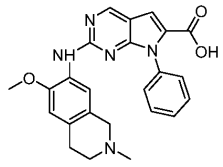
의한 정제 후에 N-(6-(디에톡시메틸)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (60 mg, 40.9% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 488 $[M+H]^+$.

[1988] 단계 4: 디옥산 (1 mL) 중 N-(6-(디에톡시메틸)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (60 mg, 0.123 mmol)의 교반 용액에 12 N HCl (0.2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 2 N NaOH를 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, EtOAc (5 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드를 회색 고체 (50 mg, 98% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 414 $[M+H]^+$.

[1989] 단계 5: 에탄올 (1 mL) 중 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (50 mg, 0.121 mmol) 및 피라진 (19.7 mg, 0.246 mmol)의 교반 용액에 실온에서 히드록실아민 히드로클로라이드 (10.3 mg, 0.148 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 옥심을 황색 고체 (52 mg, 99% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 429 $[M+H]^+$.

[1990] 단계 6: TEA (2 mL) 중 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 옥심 (52 mg, 0.121 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물 (24.78 mg, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (0.1% 포름산/MeCN)에 의해 정제하여 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴을 황색 고체 (3.1 mg, 6% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 411 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H)), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[1991] 실시예 165

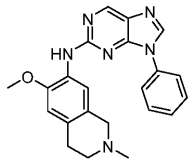


[1992]

[1993] 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산

[1994] 물 (3 mL) 및 에탄올 (3 mL)의 혼합 용매 중 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (30 mg, 0.073 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (14.5 mg, 0.363 mmol) 및 산화은 (33.6 mg, 0.145 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, pH 3-4로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 (4.4 mg, 14.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 430 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.74-2.73 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

[1995] 실시예 43



[1996]

[1997] 6-메톡시-2-메틸-N-(9-페닐-9H-퓨린-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민

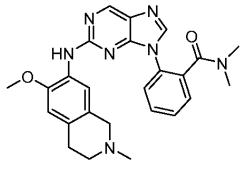
[1998] 단계 1: 디옥산 (20 mL) 중 2,4-디클로로-5-니트로-피리미딘 (1 g, 5.16 mmol)의 용액에 실온에서 아닐린 (0.96 mg, 10.31 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 2-클로로-5-니트로-N-페닐-피리미딘-4-아민을 황색 고체 (800 mg, 62% 수율)로서 제공하였다. LC-SM (ESI) m/z: 251 $[M+H]^+$.

[1999] 단계 2: 에틸 아세테이트/EtOH/$H_2O$ (6 mL/27 mL/3 mL) 중 2-클로로-5-니트로-N-페닐-피리미딘-4-아민 (500 mg, 1.99 mmol)의 혼합물에 Fe (557.1 mg, 9.97 mmol) 및 $NH_4Cl$ (74.7 mg, 1.40 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 메탄올 (30 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 2-클로로-$N^4$-페닐-피리미딘-4,5-디아민을 연황색 고체 (350 mg, 79% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 221 $[M+H]^+$.

[2000] 단계 3: 트리에틸 오르토포르메이트 (10 mL) 및 DMF (5 mL) 중 2-클로로-$N^4$-페닐-피리미딘-4,5-디아민 (300 mg, 1.36 mmol)의 용액에 진한 HCl (0.6 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, $H_2O$ (20 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/2 v/v)에 의해 정제하여 2-클로로-9-페닐-퓨린을 황색 고체 (220 mg, 70% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 231 $[M+H]^+$.

[2001] 단계 4: 2-클로로-9-페닐-퓨린 (30 mg, 0.13 mmol), 및 Int. W1 (25 mg, 0.13 mmol)을 조건 B4 하에 사용하여 정제용-HPLC (0.05% TFA/MeCN)에 의한 정제 후에 6-메톡시-2-메틸-N-(9-페닐-9H-퓨린-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-아민 (8 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 387 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.07 (s, 3H), 3.12-3.13 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.25-4.41 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.66-7.89 (m, 2H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

[2002] 실시예 44

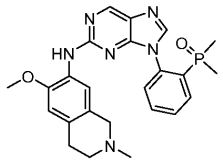


[2003]

[2004] 2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-9H-퓨린-9-일)-N,N-디메틸벤즈아미드

[2005] 단계 1에서 아닐린 대신 2-아미노-N,N-디메틸벤즈아미드를 사용한, 실시예 43과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 458 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H).

[2006] 실시예 45

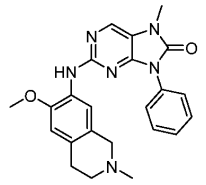


[2007]

[2008] (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-9H-퓨린-9-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2009] 단계 1에서 아닐린 대신 (2-아미노페닐)디메틸포스핀 옥시드를 사용한, 실시예 43과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 463 [M+H]. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.62 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H).

[2010] 실시예 166



[2011]

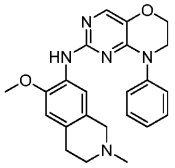
[2012] 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-메틸-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온

[2013] 단계 1: 디클로로메탄 (30 mL) 중 2-클로로-$N^4$-페닐-피리미딘-4,5-디아민 (410 mg, 1.86 mmol)의 용액에 CDI (301.29 mg, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (20 mL)으로 희석하고, 분리하였다. 수성 상을 DCM/MeOH (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2-클로로-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온을 담황색 고체 (264 mg, 58% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 247 $[M+H]^+$.

[2014] 단계 2: THF (10 mL) 중 2-클로로-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (230 mg, 932.49 umol) 및 아이오도메탄 (463.3 mg, 3.26 mmol)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (111.9 mg, 2.80 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 혼합물을 0-25℃에서 6시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 켄칭하고, 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄/메탄올 (v/v, 10/1, 20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 30-40% EtOAc)를 통해 정제하여 2-클로로-7-메틸-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온을 담황색 고체 (80 mg, 24% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 261 $[M+H]^+$.

[2015] 단계 3: 2-클로로-7-메틸-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (70 mg, 0.268 mmol), 및 Int. W1 (21.4 mg, 0.268 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 정제용-HPLC (0.1% FA/MeCN)에 의한 정제 후에 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-7-메틸-9-페닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (44.2 mg, 39.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 417 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[2016] 실시예 46



[2017]

[2018] N-(6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-8-페닐-7,8-디히드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-아민

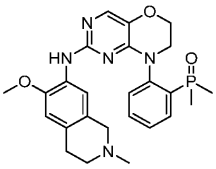
[2019] 단계 1: 디옥산 (15 mL) 중 2,4-디클로로-5-메톡시-피리미딘 (1.00 g, 5.59 mmol)의 용액에 DIPEA (1.44 g, 11.17 mmol, 1.95 mL) 및 아닐린 (0.520 mg, 5.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 분위기 하에 120℃에서 밤새 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 2/1 v/v)에 의해 정제하여 2-클로로-5-메톡시-N-페닐-피리미딘-4-아민을 황색 고체 (950 mg, 72% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 236 $[M+H]^+$.

[2020] 단계 2: DCM (5 mL) 중 2-클로로-5-메톡시-N-페닐-피리미딘-4-아민 (100 mg, 0.424 mmol)의 용액에 0℃에서 삼브로민화붕소 (1.06 g, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 하에 3일 동안 교반하고, 0℃에서 MeOH (30 mL)에 붓고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1/1 v/v에 이어서 DCM/MeOH = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 4-아닐리노-2-클로로-피리미딘-5-올을 백색 고체 (94 mg, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H]^+$.

[2021] 단계 3: DMF (5 mL) 중 4-아닐리노-2-클로로-피리미딘-5-올 (94 mg, 0.424 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (175.85 mg, 1.27 mmol) 및 1-브로모-2-클로로-에탄 (91.2 mg, 0.636 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, $H_2O$ (20 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE/EA = 2/1) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-8-페닐-6,7-디히드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진을 백색 고체 (60 mg, 57% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$.

[2022] 단계 4: 2-클로로-8-페닐-6,7-디히드로피리미도[5,4-b][1,4]옥사진 (50 mg, 0.202 mmol), 및 Int. W1 (46.2 mg, 0.202 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 N-(6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-8-페닐-7,8-디히드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-아민 (48 mg, 59% 수율)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 여과에 의해 수집하였다. LC-MS (ESI) m/z: 404 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 3.03 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.80-3.81 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.09 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.72 (s, 1H).

[2023] 실시예 47

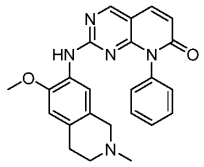


[2024]

[2025] (2-(2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-8(7H)-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2026] 단계 1에서 아닐린 대신 2-디메틸포스포릴아닐린을 사용한, 실시예 46과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H), 8.46 (brs, 1H).

[2027] 실시예 171



[2028]

[2029] 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-8-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

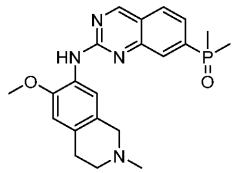
[2030] 단계 1: MeCN (20 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (1.2 g, 5.27 mmol)의 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (639.45 mg, 6.32 mmol, 880.78 uL) 및 아닐린 (529.64 mg, 5.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0-50%)에 의해 정제하여 5-브로모-2-클로로-N-페닐피리미딘-4-아민을 황색 고체 (1.2 g, 76% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 284 $[M+H]^+$.

[2031] 단계 2: THF (4 mL) 중 5-브로모-2-클로로-N-페닐피리미딘-4-아민 (283 mg, 994.59 umol), 아크릴산 (358.4 mg, 4.97 mmol) 및 DIPEA (1.29 g, 9.95 mmol)의 용액에 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 클로라이드 (19.07 mg, 49.73 umol) 및 트리스-o-톨릴포스판 (15.14 mg, 0.050 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 $N_2$ 분위기 하에 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$.

[2032] 단계 3: 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물 (540.00 mg, 5.29 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 분리하였다. 유기 상을 1 N HCl (10 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 0-60%)를 통해 정제하여 2-클로로-8-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 황색 고체 (88 mg, 34% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 258 $[M+H]^+$.

[2033] 단계 4: 2-클로로-8-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (40 mg, 0.155 mmol) 및 Int. W1 (35.5 mg, 0.155 mmol)을 조건 B3 하에 사용하여 정제용-HPLC (10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$/MeCN)에 의한 정제 후에 2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)-8-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (17.1 mg, 26.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 414 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[2034] 실시예 172



[2035]

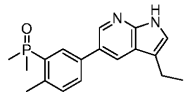
[2036] (2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퀴나졸린-7-일)디메틸포스핀 옥시드

[2037] 단계 1: 7-브로모-2-클로로퀴나졸린 (100 mg, 0.411 mmol) 및 Int. W1 (94.8 mg, 0.493 mmol)을 조건 B3 하에 사용하고, 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA: 5/1)에 의한 정제 후에 7-브로모-N-(6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)퀴나졸린-2-아민 (90 mg, 52.1% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 401 $[M+H]^+$.

[2038] 단계 2: 디옥산 (1 mL) 중 7-브로모-N-(6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)퀴나졸린-2-아민 (80 mg, 200.36 umol), 디메틸포스핀 옥시드 (23.5 mg, 300.54 umol), $Pd_2(dba)_3$ (9.2 mg, 10.02 umol),

Xantphos (5.8 mg, 10.02 umol), 및 트리에틸아민 (60.8 mg, 601.08 umol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용-HPLC (MeCN/10 mM $NH_4HCO_3$, 0.025% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해 정제하여 (2-((6-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)아미노)퀴나졸린-7-일)디메틸포스핀 옥시드를 황색 고체 (2.9 mg, 3.6% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 12.7, 7.7 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.81 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (d, J = 13.4 Hz, 6H).

[2039] 실시예 50

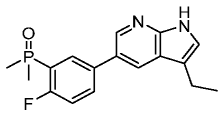
[2040] 

[2041] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2042] 단계 1: 1,4-디옥산 (6 mL) 및 $H_2O$ (0.6 mL) 중 중간체 12 (200 mg, 734.89 umol), 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 (181.84 mg, 612.41 umol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (50.01 mg, 61.24 umol), 및 $K_2CO_3$ (253.92 mg, 1.84 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1/9 v/v)에 의해 정제하여 5-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 담황색 분말 (100 mg, 49% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 315 $[M+H]^+$).

[2043] 단계 2: DMF (4 mL) 중 5-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (49 mg, 154.48 umol), 디메틸포스핀 옥시드 (14.47 mg, 185.38 umol), $Pd(OAc)_2$ (1.73 mg, 7.72 umol), Xantphos (4.47 mg, 7.72 umol) 및 $K_3PO_4$ (36.07 mg, 169.93 umol)의 혼합물을 140℃에서 질소 분위기에 의해 보호된 마이크로웨이브 조건 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 $H_2O$ (20 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (14.6 mg, 30% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 313 $[M+H]^+$.

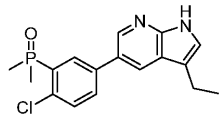
[2044] 실시예 51

[2045] 

[2046] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥시드

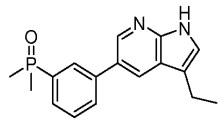
[2047] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 2-브로모-1-플루오로-4-아이오도벤젠을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 317 $[M+H]^+$.

[2048] 실시예 52

[2049] 

[2050] (2-클로로-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2051] 실시예 53

[2052] 

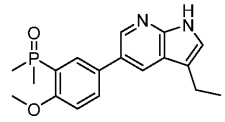
[2053] (3-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2054] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 2-브로모-1-클로로-4-아이오도벤젠을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. 실시예 53을 단계 2에서 부산물로서 수득하였다.

[2055] (2-클로로-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드: LC-MS (ESI) m/z: 333 $[M+H]^+$.

[2056] (3-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 LC-MS (ESI) m/z: 299 $[M+H]^+$.

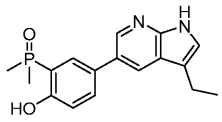
[2057] 실시예 54

[2058] 

[2059] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-메톡시페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2060] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 2-브로모-4-아이오도-1-메톡시벤젠을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 329 $[M+H]^+$.

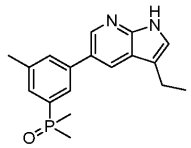
[2061] 실시예 55

[2062] 

[2063] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-히드록시페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2064] 무수 DCM (5 mL) 중 실시예 54 (28 mg, 85.28 umol)의 교반 용액에 실온에서 삼브로민화붕소 (68.67 mg, 274.10 umol, 0.2 mL)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, MeOH를 첨가하여 조심스럽게 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-히드록시페닐)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (21 mg, 78% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 315 $[M+H]^+$.

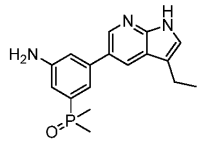
[2065] 실시예 56

[2066] 

[2067] (3-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2068] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 1,3-디브로모-5-메틸-벤젠을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 313 $[M+H]^+$.

[2069] 실시예 57

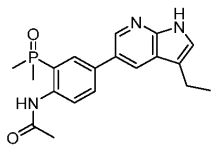


[2070]

[2071] (3-아미노-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2072] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 3,5-디브로모아닐린을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$.

[2073] 실시예 58

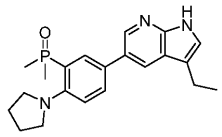


[2074]

[2075] N-(2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드

[2076] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 17을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$.

[2077] 실시예 59

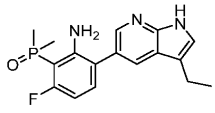


[2078]

[2079] N-(2-브로모-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드

[2080] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 18을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 368 $[M+H]^+$.

[2081] 실시예 60

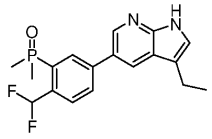


[2082]

[2083] (2-아미노-3-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-6-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2084] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 19를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 332 $[M+H]^+$.

[2085] 실시예 61

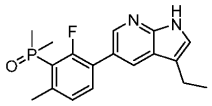


[2086]

[2087] (2-(디플루오로메틸)-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2088] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 21을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 349 $[M+H]^+$.

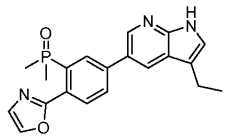
[2089] 실시예 62

[2090] 

[2091] (3-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-플루오로-6-메틸페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2092] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 22를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 331 $[M+H]^+$.

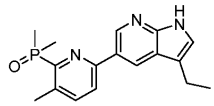
[2093] 실시예 63

[2094] 

[2095] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(옥사졸-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2096] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 25를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 366 $[M+H]^+$.

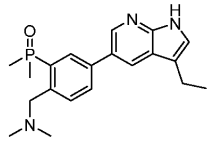
[2097] 실시예 64

[2098] 

[2099] (6-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3-메틸피리딘-2-일)디메틸포스핀 옥시드

[2100] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 24를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$.

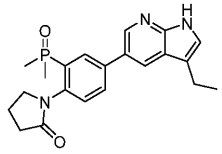
[2101] 실시예 65

[2102] 

[2103] (2-((디메틸아미노)메틸)-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2104] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 26을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$.

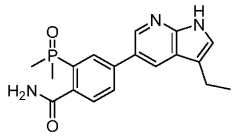
[2105] 실시예 66

[2106] 

[2107] 1-(2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피롤리딘-2-온

[2108] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 27을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 382 $[M+H]^+$.

[2109] 실시예 67

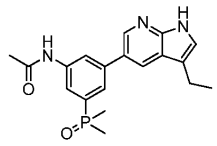


[2110]

[2111] 2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[2112] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 28을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 342 $[M+H]^+$.

[2113] 실시예 68

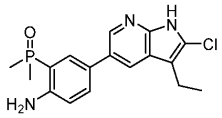


[2114]

[2115] N-(3-(디메틸포스포릴)-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드

[2116] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 29를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$.

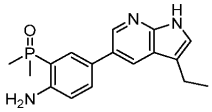
[2117] 실시예 69



[2118]

[2119] (2-아미노-5-(2-클로로-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2120] 실시예 70



[2121]

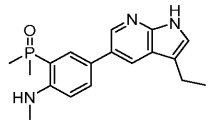
[2122] (2-아미노-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2123] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 및 중간체 12 대신 2-브로모-4-아이오도아닐린 및 중간체 14를 사용한, 실시예 50과 동일한 절차.

[2124] (2-아미노-5-(2-클로로-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드: [HCOOH 염] LC-MS (ESI) m/z: 348 [M+H].

[2125] (2-아미노-5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드: [HCOOH 염]을 단계 2에서 부산물로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 314 $[M+H]^+$.

[2126] 실시예 71



[2127]

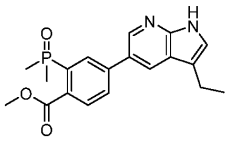
[2128] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(메틸아미노)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2129] 단계 1&2: 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 16을 사용한, 실시예 50과 동일한 절차.

LC-MS (ESI) m/z : 428 $[M+H]^+$.

[2130] 단계 3: DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐) (메틸) 카르바메이트 (25 mg, 58.48 umol)의 용액에 TFA (1.48 g, 12.98 mmol, 1 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(메틸아미노)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 황색 고체 (18 mg, 94% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z : 328 $[M+H]^+$.

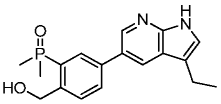
[2131] 실시예 72

[2132] 

[2133] 메틸 2-(디메틸포스포릴)-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조에이트

[2134] 단계 1에서 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 중간체 20을 사용한,실시예 50과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 357 $[M+H]^+$.

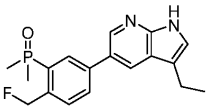
[2135] 실시예 73

[2136] 

[2137] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(히드록시메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2138] 건조 THF (5 mL) 중 메틸 2-디메틸포스포릴-4-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (139.61 mg, 391.78 umol)의 용액에 리튬 알루미늄 테트라히드라이드 (26.58 mg, 783.56 umol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빙수 (10 mL)에 붓고, DCM (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (MeOH/0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(히드록시메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (100 mg, 78% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 329 $[M+H]^+$.

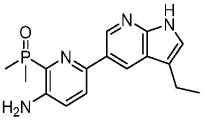
[2139] 실시예 74

[2140] 

[2141] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(플루오로메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2142] DCM (5 mL) 중 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(히드록시메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드 (200 mg, 609.12 umol)의 용액에 DAST (117.82 mg, 730.94 umol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.05% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하여 (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(플루오로메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (2.5 mg, 1.5% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 331 $[M+H]^+$.

[2143] 실시예 75

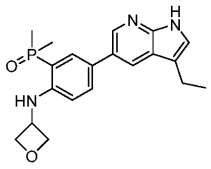
[2144] 

[2145] (3-아미노-6-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)디메틸포스핀 옥시드

[2146] 단계 1: DMF (15 mL) 중 중간체 15 (330 mg, 1.10 mmol), 디메틸포스핀 옥시드 (103.40 mg, 1.32 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (24.79 mg, 110.40 umol), Xantphos (127.76 mg, 220.80 umol), 및 인산칼륨 (468.70 mg, 2.21 mmol)의 혼합물을 질소 하에 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 $H_2O$ (20 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피 ($H_2O$ 중 MeOH, 0%에서 100% v/v)에 의해 정제하여 6-브로모-2-디메틸포스포릴-피리딘-3-아민을 백색 고체 (180 mg, 60% 수율)로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z: 249 $[M+H]^+$.

[2147] 단계 2: 디옥산 (5 mL) 및 $H_2O$ (0.5 mL) 중 6-브로모-2-디메틸포스포릴-피리딘-3-아민 (100 mg, 401.53 umol), 중간체 12 (131.13 mg, 481.84 umol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (29.38 mg, 40.15 umol), 및 탄산칼륨 (110.99 mg, 803.07 umol)의 혼합물을 질소 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 EA (50 mL)로 희석하고, $H_2O$ (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (DCM/MeOH = 10/1 v/v)에 의해 정제하여 (3-아미노-6-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)디메틸포스핀 옥시드를 황색 고체 (2 mg)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 315 $[M+H]^+$.

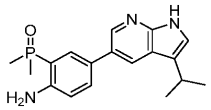
[2148] 실시예 76

[2149] 

[2150] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(옥세탄-3-일아미노)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2151] 단계 1에서 중간체 15 대신 중간체 30을 사용한, 실시예 75와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 370 $[M+H]^+$.

[2152] 실시예 77

[2153] 

[2154] (2-아미노-5-(3-이소프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2155] 단계 1: 건조 THF (25 mL) 중 1-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에타논 (590 mg, 2.47 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60% 현탁액, 71.99 mg, 3 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TsCl (714.90 mg, 3.75 mmol)을 상기 혼합물에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, $H_2O$ (20 mL)로 켄칭하고, EA (30 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 2/3 v/v)에 의해 정제하여 1-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에탄-1-온을 황색 고체 (800 mg, 83% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 393 $[M+H]^+$.

[2156] 단계 2: 건조 THF (20 mL) 중 1-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에탄-1-온 (1.62 g, 4.12 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3 M, 6.87 mL, 20.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 빙수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EA/PE = 1/4 v/v)에 의해 정제하여 2-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)프로판-2-올을 황색 고체 (900 mg, 76% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 409 $[M+H]^+$.

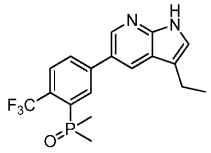
[2157] 단계 3: 건조 DCM (10 mL) 중 2-(5-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)프로판-2-올 (900 mg, 2.20

mmol)의 용액에 0℃에서 $Et_3SiH$ (1.28 g, 10.99 mmol, 1.76 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1.25 g, 10.99 mmol, 847.02 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 빙수 (20 mL)에 붓고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH 4~5로 염기성화시키고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 EA, 3%에서 10% v/v)에 의해 정제하여 5-브로모-3-이소프로필-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 백색 고체 (570 mg, 66% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 393 $[M+H]^+$.

[2158] 단계 4: 디옥산 (3 mL) 및 $H_2O$ (0.43 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200 mg, 508.52 umol), 중간체 13 (225.11 mg, 762.78 umol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (41.53 mg, 50.85 umol), 및 $K_2CO_3$ (210.85 mg, 1.53 mmol)의 혼합물을 $N_2$ 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1 v/v)에 의해 정제하여 (2-아미노-5-(3-이소프로필-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 갈색 오일 (290 mg, 100% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 482 $[M+H]^+$.

[2159] 단계 5: 메탄올 (5 mL) 중 (2-아미노-5-(3-이소프로필-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드 (100 mg, 207.66 umol)의 용액에 실온에서 수성 NaOH 용액 (3 N, 3 mL, 9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류하고, 농축시켰다. 잔류물을 $H_2O$ (10 mL)로 희석하고, 묽은 HCl 용액 (1 N)을 사용하여 pH ~5로 조정하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC (MeCN/0.1% HCOOH)에 의해 정제하여 (2-아미노-5-(3-이소프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)디메틸포스핀 옥시드를 백색 고체 (10.8 mg, 16% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 328 $[M+H]^+$.

[2160] 실시예 78

[2161] 

[2162] (5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드

[2163] 단계 1: 2-브로모-4-아이오도-1-메틸벤젠 대신 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)아닐린을 사용한, 실시예 50의 단계 1과 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 306 $[M+H]^+$.

[2164] 단계 2: THF (5 mL) 중 5-(3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)아닐린 (50 mg, 163.77 umol)의 용액에 -78℃에서 플루오린화붕소 에틸 에테르 (92.98 mg, 655.10 umol, 82.28 uL) 및 tert-부틸니트라이트 (59.11 mg, 573.21 umol, 68.18 uL)를 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $Et_2O$ (10 mL)로 희석하고, 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 농축시키고 (20℃ 미만), 생성된 디아조늄 염을 아세톤 (5 mL) 중 KI (40.78 mg, 245.66 umol) 및 아이오딘 (14.66 mg, 114.64 umol)의 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-에틸-5-(3-아이오도-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 황색 고체 (30 mg, 44% 수율)로서 제공하였다. LC-MS (ESI) m/z: 417 $[M+H]^+$.

[2165] 단계 3: 5-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 대신 3-에틸-5-(3-아이오도-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용한, 실시예 50의 단계 2와 동일한 절차. LC-MS (ESI) m/z: 367 $[M+H]^+$.