(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0146288
(43) 공개일자 2021년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7027943
(22) 출원일자(국제) 2020년03월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/020609
(87) 국제공개번호 WO 2020/180770
국제공개일자 2020년09월10일
(30) 우선권주장
62/812,839 2019년03월01일 미국(US)
62/949,785 2019년12월18일 미국(US)

(71) 출원인
레볼루션 메디슨즈, 인크.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
(72) 발명자
크레그, 제임스 조셉
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
부클, 안드레아스
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **이환식 헤테로사이클릴 화합물 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 SOS1의 조절인자 및 질환의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다. 또한 이를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.

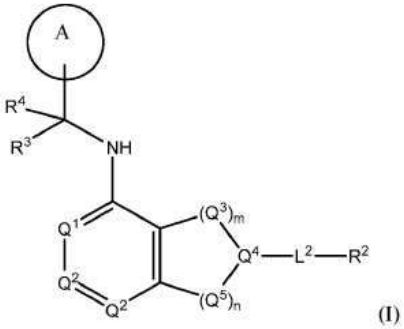
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2013.01)
(72) 발명자
아이, 나잉
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
탐보-웅, 에이린 에이.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
콜튼, 엘레나 에스.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
길, 애드리안 리암
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
톰슨, 세버린
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700
글리에트, 마이카 제이.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



(I)

식 중,

Q^1은 CH 또는 N이고;

Q^4는 CH, C 또는 N이고;

각각의 Q^2는 독립적으로 C-R^1 또는 N이되, 하나의 Q^2는 N이고 다른 하나의 Q^2는 C-R^1이고;

각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O, S 또는 SO_2이되, 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 6-10원 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 6-10원 아릴이고;

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

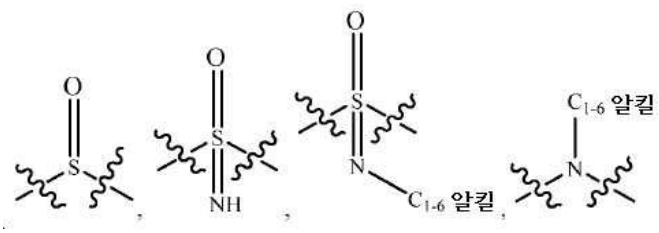
m은 0, 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CONHR^{1a}, -NHR^{1a}, -OR^{1a}, 사이클로프로필, 아제티딘일 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, R^{1a}, -NHR^{1a} 또는 -OR^{1a}로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH$(CH_2)_o$-, -S(O)$_2$-,



, -C(O)$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$- 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; o는 0, 1 또는 2이고; p는 1 내지 6의 수이고;

R^2는 H, C_{1-6} 알킬, -NR^{2b}R^{2c}, -OR^{2a}, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10

원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 메톡시알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SO_2R^{2a}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

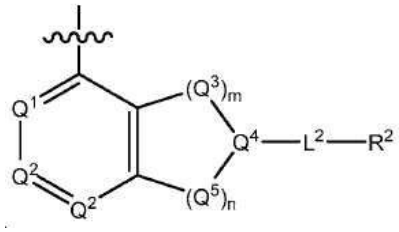
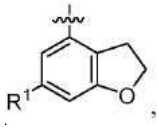
R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고;

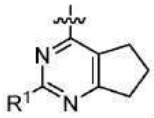
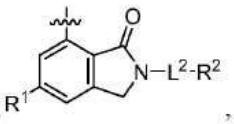
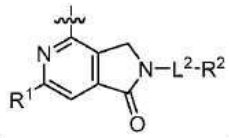
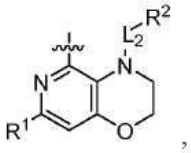
R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

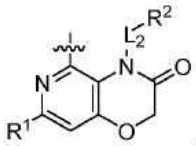
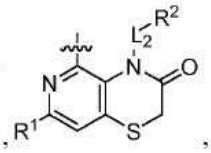
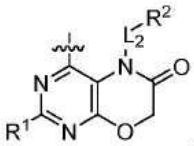
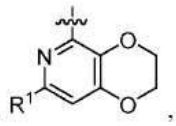
R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

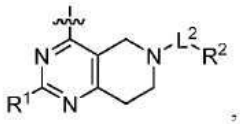
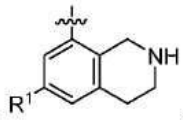
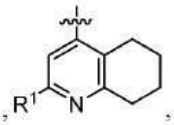
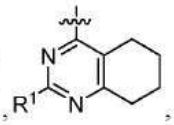
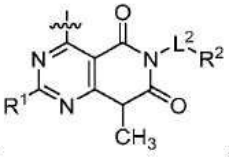
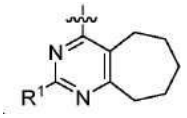
R^3 및 R^4는 독립적으로 H, 또는 할로 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H이거나 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

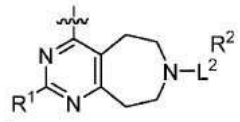
A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

단,  가 ,

, , , ,

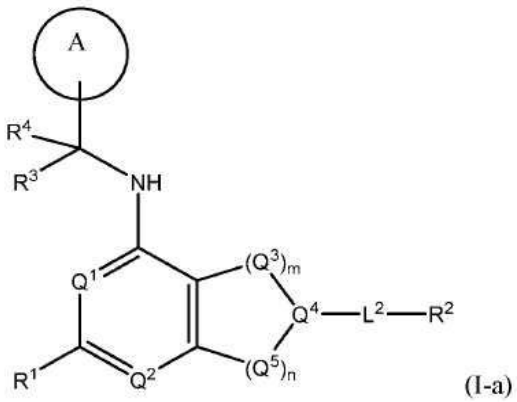
, , , ,

, , , , , 

또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (I-a)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



(I-a)

식 중,

Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n 및 A는 제1항에서 정의된 바와 같고;

Q^2는 CH 또는 N이고;

Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

R^3 및 R^4는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이되; R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성한다.

청구항 3

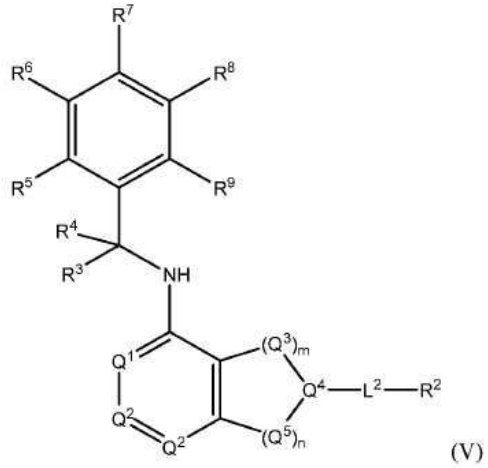
제1항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 또는 호변이성질체.

청구항 4

제1항에 있어서, A는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 또는 호변이성질체.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 (V)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



(V)

식 중,

L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제1항에서 정의된 바와 같고;

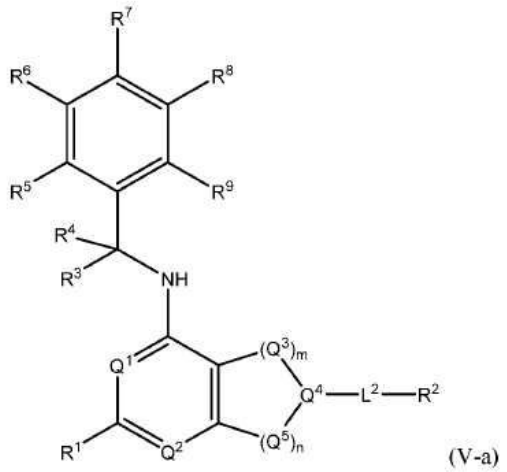
R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성하고;

R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

청구항 6

제5항에 있어서, 하기 화학식 (V-a)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



(V-a)

식 중,

Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14}는 제5항에서 정의된 바와 같고;

Q^2는 CH 또는 N이고;

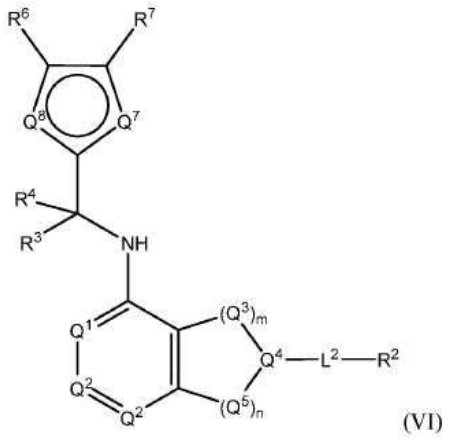
Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되; o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이다.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VI)의 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



(VI)

식 중,

L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제1항에서 정의된 바와 같고;

Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S이되, 단, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NH, O 또는 S이고;

R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-

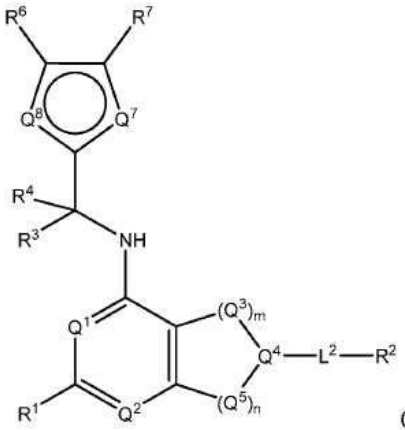
14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고,

R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

청구항 8

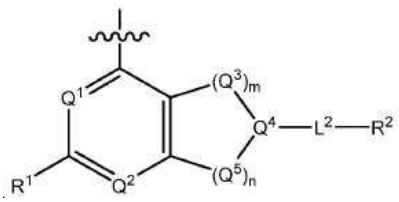
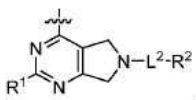
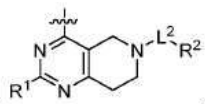
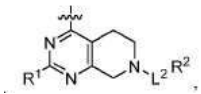
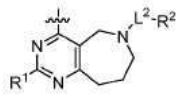
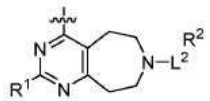
제7항에 있어서, 하기 구조 (VI-a)를 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



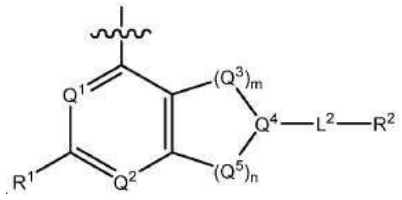
(VI-a)

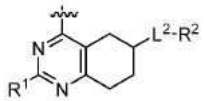
식 중, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^7, Q^8, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 및 R^7은 제7항에서 정의된 바와 같다.

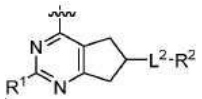
청구항 9

제2항에 있어서,  는     및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 10

제2항에 있어서, 

는 

및 

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-NHR^{1a}$, $-OR^{1a}$, 사이클로프로필 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; C_{1-6} 알킬은 할로겐, $-NHR^{1a}$, 또는 $-OR^{1a}$로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

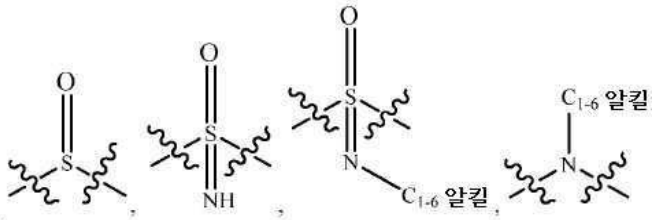
청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, L^2는 결합, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되; o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 정수인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, L^2는 

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 15

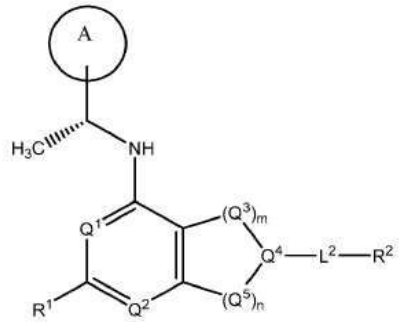
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 H, C_{1-6} 알킬, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-OR^{2a}$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 3-14원 헤테로사이클릴이되, 상기 3-14원 헤테로사이클릴은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SO_2R^{2a}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체.

청구항 17

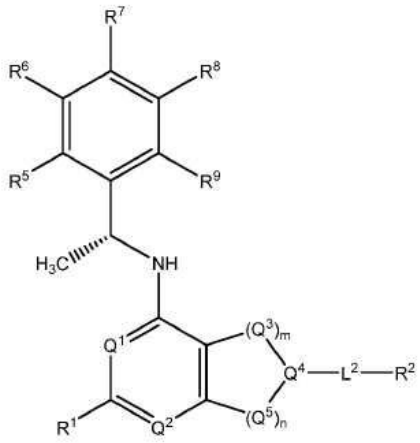
제2항에 있어서, R^3은 H이고, R^4는 $-CH_3$이고, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



식 중, A, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, R^1, R^2, m 및 n은 제2항에서 정의된 바와 같다.

청구항 18

제5항에 있어서, R^3은 H이고 R^4는 $-CH_3$이고, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체:



식 중, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m 및 n은 제5항에서 정의된 바와 같다.

청구항 19

제1항에 있어서, 컬렉션 1의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

청구항 20

제1항에 있어서, 컬렉션 2의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

청구항 21

제1항에 있어서, 컬렉션 3의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

청구항 22

제1항에 있어서, 표 A의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

대상체에서 SOS1을 저해하는 방법으로서, 상기 대상체에게 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

세포에서 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용을 저해하거나 또는 세포에서 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하는 방법으로서, 상기 세포에 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 질환을 치료 또는 예방하는 것은 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용의 저해 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용의 저해를 특징으로 하고, 상기 방법은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 질환 또는 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 혈액암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁내막암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 만성 림프구성 백혈병, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 질환은 RAS병증(RASopathy)인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 RAS병증은 제1형 신경섬유종증(Neurofibromatosis type 1: NF1), 누난 증후군(Noonan Syndrome: NS), 다발성 흑자증을 가진 누난 증후군(Noonan Syndrome with Multiple Lentigines: NSML), 모세혈

관 기형-동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: CM-AVM), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome: CS), 심장-안면-피부 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: CFC), 레지우스 증후군(Legius Syndrome) 및 유전성 치은 섬유종증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원(들)의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 3월 1일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/812,839호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 마치 이의 전문이 제시된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 본 출원은 2019년 12월 18일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/949,785호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 마치 이의 전문이 제시된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료에 유용한 SOS1의 저해제에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 개시내용은 SOS1을 저해하는 화합물 및 조성물, SOS1과 연관된 질환을 치료하는 방법, 및 이들 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] KRAS(V-Ki-ras2 커스텐 래트 육종 바이러스 종양유전자 동족체(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)), NRAS(신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 동족체(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)) 및 HRAS(하베이 뮤린(Harvey murine) 육종 바이러스 종양유전자) 및 이들의 임의의 돌연변이체를 포함하는 RAS-패밀리 단백질은 GTP-결합 또는 GDP-결합 상태에서 세포에 존재하는 작은 GTPase이다(McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94(3):253-8; Nimnual et al., Sci. STKE., 2002, 2002(145): pl36). RAS-패밀리 단백질은 약한 고유 GTPase 활성 및 느린 뉴클레오타이드 교환 속도를 지닌다(Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9): 1325-35). GTPase 활성화 단백질(GAP), 예컨대, NF1의 결합은 RAS-패밀리 단백질의 GTPase 활성을 증가시킨다. 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF), 예컨대, SOS1(Son of Sevenless 1)의 결합은 RAS-패밀리 단백질로부터의 GDP의 방출을 촉진시켜, GTP 결합을 가능하게 한다(Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43). GTP-결합 상태에 있을 때, RAS-패밀리 단백질은 활성이고 RAF 및 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 비롯한 효과기 단백질을 관여시켜, RAF/미토겐 또는 세포외 신호-조절 키나제(MEK/ERK)를 촉진시킨다. 공개된 데이터는 암에서의 돌연변이체 KRAS 활성화 및 발암성 신호전달에서 SOS1의 결정적 연루를 나타낸다(Jeng et al., Nat. Commun., 2012, 3:1168). SOS1 수준의 고갈은 KRAS 돌연변이를 보유하는 종양 세포의 증식 속도 및 생존을 감소시키는 한편 KRAS 야생형 세포주에서는 효과가 관찰되지 않았다. SOS1의 손실 효과는 촉매 부위 돌연변이된 SOS1의 도입에 의해 구제될 수 없는데, 이는 KRAS 돌연변이체 암 세포에서 SOS1 GEF 활성의 필수적인 역할을 입증한다.

[0006] SOS1은 RAS-패밀리 단백질에서 돌연변이 이외의 기전을 통해서 암에서 RAS-패밀리 단백질 신호전달의 활성화에 결정적으로 연루된다. SOS1은 어댑터 단백질 Grb2와 상호작용하고 얻어지는 SOS1/Grb2 복합체는 활성화/인산화된 수용체 타이로신 키나제(예컨대, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1 R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL)에 결합한다(Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9): 1049-56). SOS1은 또한 기타 인산화된 세포 표면 수용체, 예컨대, T 세포 수용체(TCR), B 세포 수용체(BCR) 및 단핵구 집락-자극 인자 수용체에 동원된다(Salojin et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(8):5966-75). RAS-패밀리 단백질에 인접한 원형질 막으로의 SOS1의 국재화는, SOS1로 하여금 RAS-패밀리 단백질 활성화를 촉진시키게 할 수 있다. RAS-패밀리 단백질의 SOS1-활성화는 또한 만성 골수성 백혈병에서 통상 발견되는 BCR-ABL 종양단백질과 SOS1/Grb2의 상호작용에 의해 매개될 수 있다(Kardinal et al., 2001, Blood, 98:1773-81; Sini et al., Nat. Cell Biol., 2004, 6(3):268-74). 또한, SOS1에서의 변경은 암과 연루되었다. SOS1 돌연변이는 배아 횡문근육종, 세르톨리 세포 고환 종양, 피부의 과립 세포 종양(Denayer et al., Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(3):242-52) 및 폐 선암종(Cancer Genome Atlas Research Network., Nature, 2014, 511 (7511):543-50)에서 발견된다. 한편 SOS1의 과발현은 방광암(Watanabe et al., IUBMB Life, 2000, 49(4):317-20) 및 전립선암(Timofeeva et al., Int. J. Oncol., 2009; 35(4):751-60)에서 기술되어 있었다. 암에 부가해서, 유전성 SOS1 돌연변이는, 예컨대, 누난 증후군(Noonan Syndrome: NS), 심장-안면-피부 증후군

(CFC) 및 유전성 치은 섬유종증 1형과 같은 RAS 병증의 발병기전에 연루되어 있다(Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56).

[0007] SOS1은 또한 GTPases RAC1(Ras-관련 C3 보툴리늄 독소 기질 1: Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)의 활성화를 위한 GEF이다(Innocenti et al., J. Cell Biol., 2002, 156(1):125-36). RAS-패밀리 단백질과 같은 RAC1은 각종 인간 암 및 기타 질환의 발병기전에 연루된다(Bid et al., Mol. Cancer Ther. 2013, 12(10):1925-34).

[0008] 포유동물 세포에서 SOS1의 동족체인 SOS2(Son of Sevenless 2)는, 또한 RAS-패밀리 단백질의 활성화를 위한 GEF로서 작용한다(Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9): 1049-56; Buday et al., Biochim. Biophys. Acta., 2008, 1786(2):178-87). 마우스 넉아웃 모델로부터의 발표된 데이터는 성체 마우스의 항상성에서 SOS1 및 SOS2의 중복 역할을 제안한다. 마우스에서의 SOS1의 생식세포계열 넉아웃이 중간 배아 임신 동안 치사율을 초래하지만(Qian et al., EMBO J., 2000, 19(4):642-54), 전신 조건부 SOS1 넉아웃 성인 마우스는 생존 가능하다(Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78). SOS2 유전자 표적화는 마우스에서 어떠한 명백한 표현형도 초래하지 않았다(Esteban et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20(17):6410-3). 이와 대조적으로, 이중 SOS1 및 SOS2 넉아웃은 성체 마우스에서 빠른 치사율을 초래한다(Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78). 이들 발표된 데이터는, 개별적인 SOS 아이소폼의 선택적 표적화(예컨대, 선택적 SOS1 표적화)가 SOS1/RAS-패밀리 단백질 유도 암(또는 다른 SOS1/RAS-패밀리 단백질 병리)과 정상 세포 및 조직 간의 치료 지표를 달성하도록 적절하게 맞춤화될 수 있는 것을 시사한다.

[0009] RAS-패밀리 단백질에 대한 SOS1의 촉매 부위의 결합의 선택적 약리학적 저해는 GTP-결합 형태에 대한 RAS-패밀리 단백질의 SOS1-매개 활성화를 방지할 것으로 예상된다. 이러한 SOS1 저해제 화합물은 결과적으로 RAS-패밀리 단백질의 하류 세포에서 신호전달을 저해할 것으로 예상된다(예컨대, ERK 인산화). RAS-패밀리 단백질에 대한 의존성과 연관된 암세포(예컨대, KRAS 돌연변이체 암 세포주)에서, SOS1 저해제 화합물은 항암 효능(예컨대, 증식, 생존, 전이 등의 저해)을 전달할 것으로 예상된다. SOS1:RAS-패밀리 단백질 결합의 저해에 대한 높은 역가(나노몰 수준 IC_{50} 값) 및 세포에서의 ERK 인산화(나노몰 수준 IC_{50} 값)는 SOS1 저해제 화합물에 대한 바람직한 특성이다. 또한, SOS1 저해제 화합물의 바람직한 특성은 SOS2에 비해서 SOS1의 선택적 저해일 것이다. 이 결론은, 위에서 설명된 바와 같은, SOS1 넉아웃 마우스의 생존 가능한 표현형과 SOS1/SOS2 이중 넉아웃 마우스의 치사율을 기반으로 한다.

[0010] 이들 특성은 앞서 기재된 SOS1 저해제 화합물에서 달성되지 않았다. 지난 수십년 동안, RAS 패밀리 단백질-SOS1 단백질 상호작용은 인식 증가를 얻었다. RAS의 효과기 결합 부위 또는 SOS1의 촉매 결합 부위를 표적으로 하는 결합제를 식별하고 최적화하기 위한 여러 노력(선택적 검토를 위하여 문헌[Lu et al., ChemMedChem. 2016, 11(8):814-21] 참조)은 제한된 성공으로 이루어져 왔다.

[0011] 최근, 작은 활성화 분자는 RAS 결합 부위에 밀접한 SOS1의 친지성 포켓에 결합되는 것이 식별되었다(Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111(9):3401-6). 그러나, 이들 분자의 결합은 증가된 뉴클레오타이드 교환을 초래함으로써 비활성화 대신에 RAS의 활성화를 초래하는 것으로 보인다.

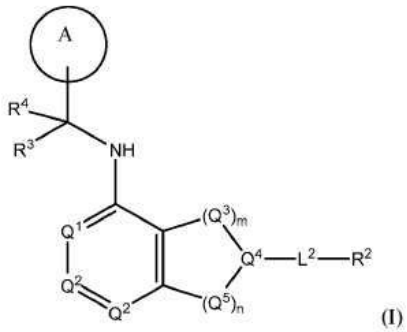
[0012] RAS-패밀리 단백질의 단백질-단백질-상호작용을 SOS1로 안정화시키고 RAS-패밀리 단백질의 재로딩을 GTP로 방지하기 위한 노력에서, 수개의 상이한 단편이 후속적으로 식별되었다(Winter et al., J. Med. Chem. 2015, 58(5):2265-74). 그러나, SOS1에; 대한 단편의 가역적 결합은 뉴클레오타이드 교환에 대한 측정 가능한 효과로 해석되지 않았으며 RAS에 공유 결합된 단편에 대해서 단지 약한 효과만이 관찰되었다.

[0013] 또한 최근에, SOS1의 소분자 저해제(Evelyn et al., Chem. Biol. 2014, 21 (12):1618-28; Evelyn et al., J. Biol. Chem. 2015, 290(20):12879-98; Zheng et al., WO 2016/077793), 즉, SOS1에 결합되어 RAS-패밀리 단백질과의 단백질-단백질 상호작용을 저해하는 화합물을 식별하기 위하여 합리적인 설계와 스크리닝 플랫폼을 조합하는 연구가 수행되었다. SOS1에 대한 약한 저해 효과를 지닌 화합물이 식별되었지만, 구아닌 뉴클레오타이드 교환 및 세포 신호 전달 조절(예컨대, ERK 인산화)에 대한 효과는 약하다.

발명의 내용

[0014] 본 개시내용은 SOS1의 활성을 저해 가능한 화합물에 관한 것이다. 본 개시내용은 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 제제, 및 SOS1의 비정상 활성과 연관된 질환 또는 장애의 관리에서의 이러한 화합물 및 조성물을 이용하는 방법을 더 제공한다.

[0015] 본 개시내용의 일 양상은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

[0016] 

(I)

[0017] 식 중,

[0018] Q^1은 CH 또는 N이고;

[0019] Q^4는 CH, C 또는 N이고;

[0020] 각각의 Q^2는 독립적으로 C-R^1 또는 N이되, 하나의 Q^2는 N이고 다른 하나의 Q^2는 C-R^1이고;

[0021] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O, S 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 6-10원 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 6-10원 아릴이고;

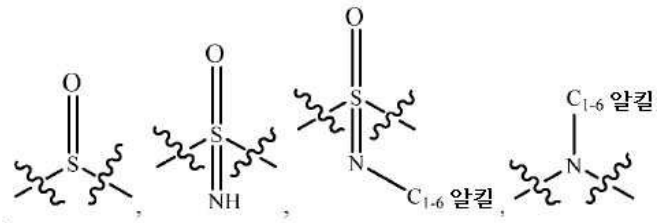
[0022] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0023] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0024] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0025] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0026] R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, -CONHR^{1a}, -NHR^{1a}, -OR^{1a}, 사이클로프로필, 아제티딘일 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, R^{1a}, -NHR^{1a} 또는 -OR^{1a}로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

[0027] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH$(CH_2)_o$-, -$S(O)_2$-, 

, -C(O)$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$- 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되고; o는 0, 1 또는 2이고; p는 1 내지 6의 수이고;

[0028] R^2는 H, C_{1-6} 알킬, -NR^{2b}R^{2c}, -OR^{2a}, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 메톡시알킬, -OH, -OR^{2a}, 옥소, =N, 할로겐, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a},

$-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SO_2R^{2a}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

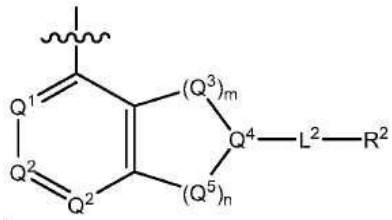
[0029] R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고;

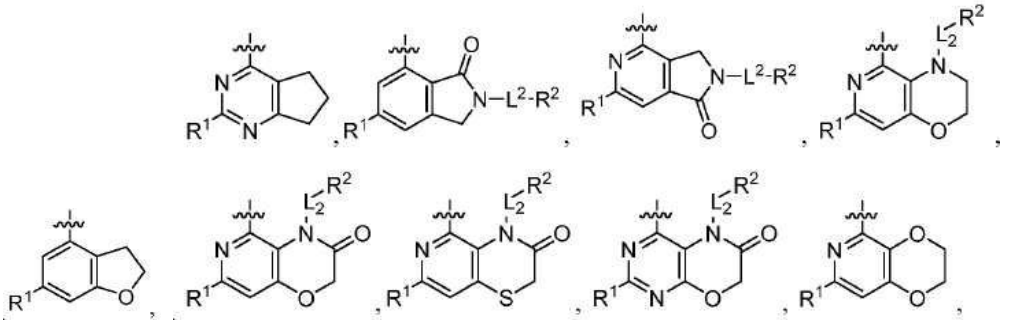
[0030] R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

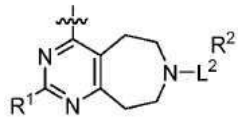
[0031] R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0032] R^3 및 R^4는 독립적으로 H, 또는 할로 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H이거나 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

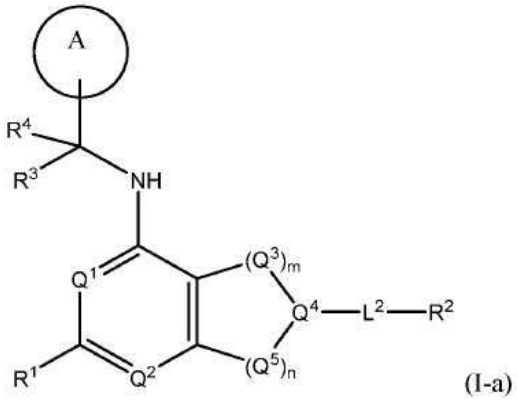
[0033] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

[0034] 단,  가



또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0035] 본 개시내용의 일 양상은 하기 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

[0036] 

(I-a)

[0037] 식 중,

[0038] Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n 및 A는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0039] Q^2는 CH 또는 N이고;

[0040] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0041] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

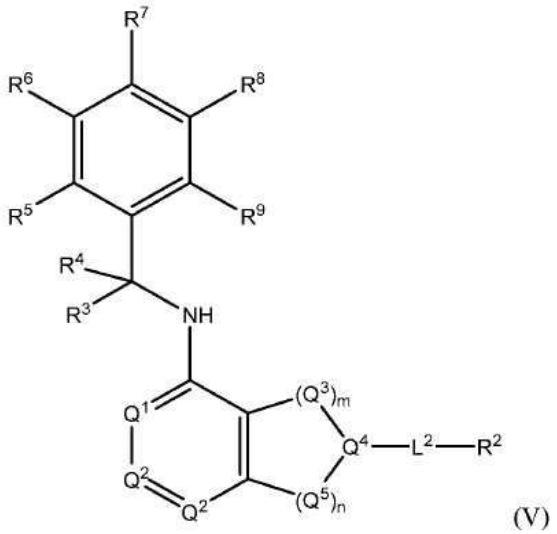
[0042] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0043] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0044] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0045] 화학식 (I)의 단서조건은 화학식 (I-a)에 또한 적용된다.

[0046] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

[0047] 
(V)

[0048] 식 중,

[0049] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

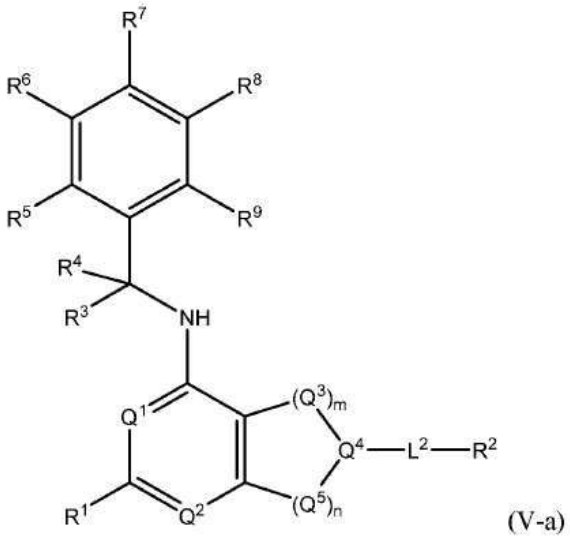
[0050] R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성하고;

[0051] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

[0052] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0053] 화학식 (I)의 단서조건은 화학식 (V)에 또한 적용된다.

[0054] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 (V-a)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:



(V-a)

[0055]

[0056] 식 중,

[0057] Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14}는 화학식 (V)에서 정의된 바와 같고;

[0058] Q^2는 CH 또는 N이고;

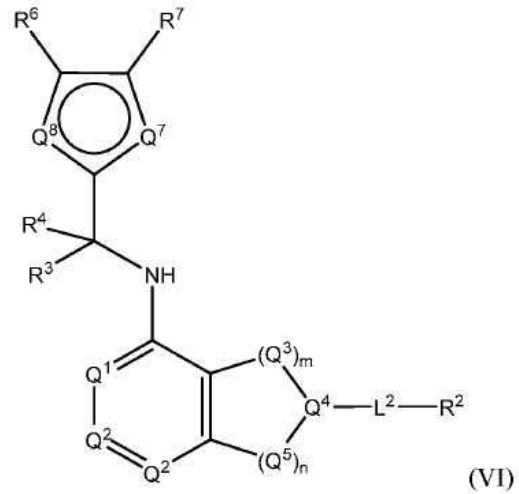
[0059] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0060] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0061] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고; 그리고

[0062] 화학식 (I)의 단서조건은 화학식 (V-a)에 또한 적용된다.

[0063] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:



(VI)

[0064]

[0065] 식 중,

[0066] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0067] Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S이되, 단, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NH, O 또는 S이고;

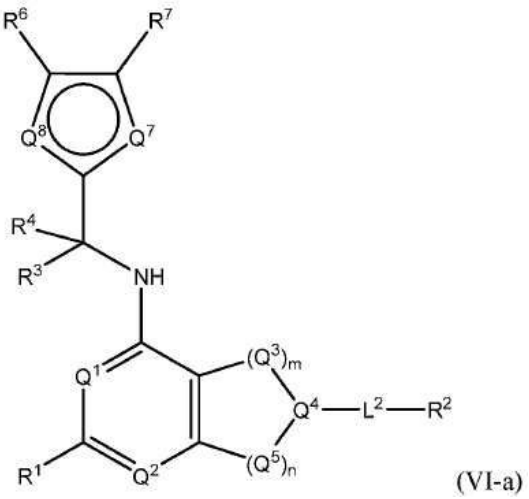
[0068] R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고,

[0069] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

[0070] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0071] 화학식 (I)의 단서조건은 화학식 (VI)에 또한 적용된다.

[0072] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 (VI-a)의 화합물에 관한 것이다:

[0073] 

(VI-a)

[0074] 식 중, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, Q^7, Q^8, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 및 R^7은 화학식 (VI)에서 정의된 바와 같고, 화학식 (I)의 단서조건은 화학식 (VI-a)에 또한 적용된다.

[0075] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0076] 본 개시내용의 다른 양상은 대상체에서 SOS1을 저해하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 대상체에게, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0077] 본 개시내용의 다른 양상은 세포에서 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용을 저해하거나 또는 세포에서 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 세포에, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는

이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 본 개시내용의 다른 양상은 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 질환을 치료 또는 예방하는 것은 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용의 저해 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용의 저해를 특징으로 하고, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게, 유효량의, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0079] 본 개시내용의 다른 양상은 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 대상체에게 유효량의, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0080] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 약제로서 사용하기 위한, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0081] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 20 μM 이하의 농도의 존재 하에 hSOS1에 의해 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 반응을 저해하지만, 20 μM 이하의 농도에서 EGFR-키나제에 대해서 실질적으로 비활성이고 임상적으로 공지된 돌연변이를 포함하는 H- 또는 N- 또는 K-RAS에 대한 hSOS1의 결합을 저해함에 있어서 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0082] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 20 μM 이하의 농도의 존재 하에 hSOS1에 의해 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 반응을 저해하지만, 20 μM 이하의 농도에서 EGFR-키나제에 대해서 실질적으로 비활성이고, K-RAS G12C 단백질에 대해서 특이적으로 hSOS1의 결합을 저해하는 용도를 위한 약제의 제조에서의, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0083] 본 개시내용은 또한 SOS1을 저해하는데 유용한, 위에서 제시된 바와 같은, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체 또는 약제학적 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0084] 도 1a는 암컷 balb/c 무흉선 누드 마우스를 이용하는 NSCLC NCI-H358 이종이식 모델에서 생체내 성장된 종양 세포에 대한 50 및 250 mg/kg po에서의 화합물 A 및 10 mg/kg에서의 MRTX1257의 반복된 1일 투여의 효능을 나타내는 그래프이다.

도 1b는 도 1a의 효능 연구와 연관된 마우스 체중 변화를 나타내는 그래프이다.

도 1c는 MRTX1257의 구조를 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0085] 본 개시내용의 세부사항이 하기 수반되는 상세한 설명에서 제시된다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 이제 예시적인 방법 및 물질이 기재된다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명할 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 형태를 또한 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업계의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 그들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0086] **용어**

[0087] 단수 형태는, 본 개시내용에서, 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하도록 사용된다. 예로써, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0088] 용어 "및/또는"는, 본 개시내용에서, 달리 나타내지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미하도록 사용된다. 용어 "또는"의 사용은, 명백하게 나타내지 않는 한, 대안을 단독으로 지칭하거나 또는 대안이 상호 배타적이 되도록

"및/또는"을 의미하는데 사용되지만, 본 개시내용은 단지 대안 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 뒷받침한다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은, 값이 그 값을 결정하는데 사용되는 디바이스 또는 방법에 대한 오차의 표준 편차를 포함하는 것을 나타내는데 사용된다. 소정의 실시형태에서, 용어 "약"은, 달리 기술되지 않는 한 또는 달리 문맥(예컨대, 이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우)으로부터 명백하지 않은 한, 기술된 값의 어느 하나의 방향(초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하 내에 들어가는 값의 범위를 지칭한다.

[0090] "선택적" 또는 "선택적으로"란, 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있고, 그 설명이 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 "아릴" 및 "치환된 아릴" 둘 다를 포괄한다. 당업자라면, 1개 이상의 치환체를 함유하는 임의의 기에 관하여, 그러한 기가 입체적으로 비현실적이고, 합성적으로 실현 가능하지 않고 그리고/또는 고유하게 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는 것을 이해할 것이다.

[0091] 용어 "선택적으로 치환된"은, 달리 명시되지 않는 한, 기가 비치환되거나 또는 그 기에 대해 열거된 치환기 중 1개 이상(예를 들어, 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개 또는 그 초과 또는 그 안에서 유도가능한 임의의 범위)에 의해 치환될 수 있을 의미하고, 여기서 상기 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 1개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 3개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 4개의 치환기를 갖는다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 기는 5개의 치환기를 갖는다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬기는 완전 포화된 알킬 사슬(즉, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로, 동일한 선택적으로 치환된 알킬기는 수소와는 상이한 치환체를 가질 수 있다. 예를 들어, 이것은, 사슬을 따른 임의의 지점에서, 할로겐 원자, 하이드록실기, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치환체에 결합될 수 있다. 따라서, 용어 "선택적으로 치환된"은, 임의의 화학적 모이어티가 다른 작용기를 함유할 가능성을 갖지만, 반드시 임의의 추가의 작용기를 가질 필요가 없는 것을 의미한다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 사슬을 의미할 수 있다. 대표적인 포화 알킬기는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-부틸, 3,3-다이메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 등, 및 더 긴 알킬기, 예컨대, 헵틸 및 옥틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 알킬기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 3개 이상의 탄소 원자를 함유하는 알킬기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은, 적어도 1개의 탄소 원자가 헤테로원자(예컨대, O, N 또는 S 원자)로 대체된 (본 명세서에서 정의된 바와 같은) "알킬"기를 지칭한다. 헤테로원자는 라디칼의 중간에 또는 말단에 존재할 수 있다.

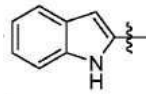
[0094] 용어 "알켄일"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 사슬 내에 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 소정의 알켄일기는 사슬 내에 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는다. 분지형은 1개 이상의 저급 알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알켄일 사슬에 부착된 것을 의미한다. 예시적인 알켄일기는 에텐일, 프로펜일, n-부텐일 및 i-부텐일을 포함한다. C_2-C_6 알켄일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알켄일기이다.

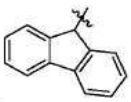
[0095] 용어 "알킨일"은, 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 사슬 내에 약 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형일 수 있는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 소정의 알킨일기는 사슬 내에 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는다. 분지형은 1개 이상의 저급 알킬기, 예컨대, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킨일 사슬에 부착된 것을 의미한다. 예시적인 알킨일기는 에틴일, 프로핀일, n-부틴일, 2-부틴일, 3-메틸부틴일 및 n-펜틴일을 포함한다. C_2-C_6 알킨일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킨일기이다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도기를 의미한다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 "=O"기를 지칭한다. 옥소기가 탄소 원자에 결합된 경우, 본 명세서에서 C(O)로 또는 C=O로도 약칭될 수 있다. 또한 옥소기는 황 원자(예컨대, S=O 및 $S(O)_2$)에 또는 인 원자(예컨대, P=O, PO_2, PO_3, PO_4 등)에 결합될 수 있다.

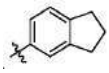
[0098] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "이민"은 "=N"기를 지칭한다. 이민이 탄소 원자에 결합된 경우, 이것은 또한 본 명세서에서 C=N으로 약칭될 수 있다. 질소는 또한, 황에 이중 결합될 수 있고, 예컨대, S=N이며, 이는 티오이민이라 지칭된다.

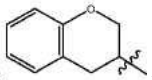
[0099] 본 명세서에 기재된 고리계에 관한 용어(예컨대, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴)와 함께 사용되는 용어 "환형 원자"는 해당 고리계에 존재하는 고리 원자의 총수를 지칭한다. 따라서, "환형 원자"는 고리에 부착된 치환체에 존재하는 원자를 포함하지 않는다. 따라서, "환형 원자"의 수는 융합 고리에 존재하는 모든원자를 포함한다. 예를 들어, 2-인돌릴 고리  는 5-원 헤테로아릴로 고려되지만, 9개의 환형 원자를 함유하는 헤테로아릴이기도 하다. 다른 예에서, 피리딘은 6-원 헤테로아릴로 고려되지만, 6개의 환형 원자를 함유하는 헤테로아릴이다.

[0100] "사이클로알킬"은 3 내지 20개의 환형 탄소 원자(즉, C_3-C_{20} 사이클로알킬), 예를 들어, 3 내지 15개의 환형 원자, 예를 들어, 3 내지 12개의 환형 원자를 갖는 단일의 포화된 모든 탄소 고리를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬기는 단환식("단환식 사이클로알킬")이거나 또는 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대, 이환식계("이환식 사이클로알킬")를 함유하고 포화될 수 있다. "사이클로알킬"은, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 고리가 1개 이상의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 사이클로알킬 고리 상에 있으며, 이러한 경우에, 언급된 탄소 원자의 수는 계속해서 부착점을 함유하는 사이클로알킬 고리 내의 탄소의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 2-아다만틸(), 2-(2,3-다이하이드로-1H-인덴)() 및 9-플루오레닐()을 포함한다. 위에서 언급된 바와 같이, 사이클로알킬 고리는 환형 원자의 수를 더욱 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 사이클로헥실 고리는 6개의 환형 원자를 갖는 C_6 사이클로알킬 고리인 반면, 2-(2,3-다이하이드로-1H-인덴)은 9개의 환형 원자를 갖는 C_5 사이클로알킬 고리이다. 또한, 예를 들어, 9-플루오레닐은 13개의 환형 원자를 갖는 C_5 사이클로알킬 고리이고, 2-아다만틸은 10개의 환형 원자를 갖는 C_6 사이클로알킬이다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알켄일"은 부분 포화된, 단환식, 융합된 또는 스피로 다환식을 지칭하며, 모든 탄소 고리는 고리당 3 내지 18개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개의 이중 결합을 함유한다. "사이클로알켄일"은, 위에서 정의된 바와 같은 사이클로알켄일 고리가 1개 이상의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 사이클로알켄일 고리 상에 있으며, 이러한 경우에, 언급된 탄소 원자의 수는 계속해서 부착점을 함유하는 사이클로알켄일 고리 내의 탄소의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. 사이클로알켄일 고리는 환형 원자의 수를 더욱 특징으로 할 수 있다. 사이클로알켄일의 예는 1-사이클로헥스-1-엔일 및 사이클로펜트-1-엔일을 포함한다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 적어도 하나의 고리가 방향족인, 단일의 모든 탄소 방향족 고리 또는 다수의 축합된 모든 탄소 고리계를 지칭한다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 아릴기는 5 내지 20개의 환형 탄소 원자, 5 내지 14개의 환형 탄소 원자, 또는 5 내지 12개의 환형 탄소 원자를 포함한다. 아릴은 또한 적어도 1개의 고리가 방향족이고 다른 고리가 방향족일 수 있거나 또는 방향족이 아닐 수 있는(즉, 사이클로알킬) 약 9 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 다수의 축합된 고리계(예컨대, 2, 3 또는 4개의 고리를 포함하는 고리계)를 포함한다. "아릴"은, 위에서 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 아릴 고리 상에 있으며, 이러한 경우에 언급된 탄소 원자의 수가 계속해서 부착점을 함유하는 아릴 고리 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는, 고리계를 포함

한다. 아릴기의 예는 페닐 및 5-(2,3-다이하이드로-1H-인덴):  을 포함한다. 위에서 언급된 바와 같이, 아릴 고리는 환형 원자의 수를 더욱 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 페닐은 6개의 환형 원자를 갖는 C_6 아릴인 반면, 5-(2,3-다이하이드로-1H-인덴)은 9 환형 원자를 갖는 C_6 아릴이다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "헤테로사이클릴"은 고리 내에 적어도 1개의 헤테로원자(산소, 질소, 인 및 황으로부터 선택된 적어도 1개의 환형 헤테로원자)를 갖는 단일의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 비-방향족 고리 또는 비-방향족 다수 고리계(융합된 및 스피로 다환식을 포함)를 지칭한다. 달리 특정되지 않는 한, 헤테로사이클릴기는 5 내지 약 20개의 환형 원자, 예를 들어, 5 내지 15개의 환형 원자, 예를 들어, 5 내지 10개의 환형 원자를 갖는다. 따라서, 이 용어는 약 1 내지 6개의 환형 탄소 원자 및 고리 내에 산소, 질소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1 내지 3개의 환형 헤테로원자를 갖는 단일의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리(예컨대, 3, 4, 5, 6 또는 7-원 고리)를 포함한다. 이 용어는 또한 약 4 내지 9개의 환형 탄소 원자 및 고리 내에 산소, 질소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1 내지 3개의 환형 헤테로원자를 갖는 단일의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10-원 고리)를 포함한다. "헤테로사이클릴"은, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 고리가 1개 이상의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 헤테로환식 고리 상에 있으며, 이러한 경우에, 인용된 고리 구성원의 수는 계속해서 부착점을 함유하는 헤테로환식 고리 내에 환형 원자의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. 헤테로환식 고리는 환형 원자의 수를 더욱 특징으로 할 수 있다. 헤테로환식기의 예는 피페리딘일(6개의 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로사이클), 아제판일(7개의 환형 원자를 갖는 7-원 헤테로사이클), 및 3-크로만일(10개의 환형 원자를 갖는6-원 헤테로사이클)  를 포함한다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 탄소 이외에 적어도 하나의 원자를 갖는 단일의 방향족 고리를 지칭하며, 여기서 원자는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 해당 용어는 또한 적어도 하나의 이러한 방향족 고리를 갖는 다수의 축합된 고리계를 포함한다. 따라서, 이 용어는 약 1 내지 10개의 환형 탄소 원자 및 고리 내에 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 약 1 내지 5개의 환형 헤테로원자의 단일의 헤테로아릴 고리를 포함한다. 황 및 질소 원자는 또한 고리가 방향족이라는 조건 하에 산화된 형태로 존재할 수 있다. "헤테로아릴"은, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 부착점이 헤테로아릴 고리 상에 있으며, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 계속해서 부착점을 함유하는 헤테로아릴 고리 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 고리는 환형 원자의 수를 더욱 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 피리딘은 6개의 환형 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이다.

[0105] 본 개시내용은 또한 유효량의 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 대표적인 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 예컨대, 수용성 염 및 수불용성 염, 예컨대, 아세테이트, 암소네이트(4,4-다이아미노스틸벤-2,2-다이설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘, 에테트산칼슘, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라리에이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 퓨마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 나이트레이트, N-메틸글루타민 암모늄염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-멘텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수마레이트, 탄네이트, 타트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드 및 발레레이트 염을 포함한다.

[0106] 용어 "호변이성질체"는, 동일한 원자 번호 및 유형을 갖지만 결합 연결성이 상이하고 서로 평형이 되는 화합물의 집합을 지칭한다. "호변이성질체"는 이 화합물의 집합의 단일의 구성원이다. 전형적으로 단일의 호변이성질체가 묘사되지만, 이 단일 구조가 존재할 수 있는 모든 가능한 호변이성질체를 나타내는 것을 의미하는 것이 이

해된다. 그 예는 엔올-케톤 호변이성질체성을 포함한다. 케톤이 묘사된 경우, 엔올 형태와 케톤 형태는 본 개시내용의 일부인 것이 이해된다.

[0107] 본 개시내용의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위 원소를 포함할 수 있다. 동위 원소는 동일한 원자수를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위 원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 하나 이상의 구성요소 원자는 천연 또는 비천연 존재비로 원자의 동위 원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 적어도 1개의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 1개 이상의 수소 원자는 중수소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 중수소 원자를 포함한다. 유기 화합물에 동위 원소를 포함시키기 위한 합성 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0108] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같은 용어 "전구약물"은, 대사 수단에 의해(예컨대, 가수분해에 의해) 생체내에서 개시된 화합물로 전환 가능한 화합물을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 전구약물은 신체 내에서 불활성이지만 전형적으로 위장관으로부터의 흡수 동안 또는 흡수 후에 체내에서 활성 화합물로 전환되는 약물이다. 체내에서 전구약물이 활성 화합물로 전환되는 것은 (즉, 효소를 이용해서) 화학적으로 또는 생화학적으로 행해질 수 있다.

[0109] 용어 "용매화물"은 용질과 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체를 지칭한다. 본 개시내용의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 간섭하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, MeOH, EtOH 및 AcOH를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 물이 용매 분자인 용매화물은 수화물이라 지칭된다. 수화물은 화학량론적 양의 물을 함유하는 조성물뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0110] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물성 및/또는 화학적 특성이 상이한 화합물을 지칭한다. 구조적 차이는 구성(기하 이성질체) 또는 편광광의 평면을 회전하는 능력(입체이성질체)에 있어서 일어날 수 있다. 입체이성질체에 관하여, 본 명세서에서의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고 라세미체, 라세미 혼합물로서 그리고 개별적인 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0111] 용어 "입체이성질체"는 동일한 원자 번호 및 유형을 갖고 이들 원자 간에 동일한 결합 연결성을 공유하지만 3차원적 구조가 상이한 화합물의 집합을 지칭한다. 용어 "입체이성질체"는 이러한 집합의 화합물의 임의의 구성원을 지칭한다. 예를 들어, 입체이성질체는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체일 수 있다.

[0112] 용어 "거울상이성질체"는 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 한쌍의 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "거울상이성질체"는 이러한 쌍의 입체이성질체의 단일의 구성원을 지칭한다. 용어 "라세미"는 한쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물을 지칭한다.

[0113] 용어 "부분입체이성질체"는 단일 결합 둘레에 회전에 의해 중첩 가능하게 만들어질 수 없는 입체이성질체의 세트를 지칭한다. 예를 들어, 이환식 고리계 상의 시스- 및 트랜스- 이중 결합, 엔도- 및 엑소- 치환, 및 상이한 상대 입체배치를 가진 다수의 입체형성 중심을 함유하는 화합물은 부분입체이성질체인 것으로 간주된다. 용어 "부분입체이성질체"는 이러한 세트의 화합물의 임의의 구성원을 지칭한다. 제시된 몇몇 예에서, 합성 경로는 단일의 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 생성할 수 있다.

[0114] 화합물과 관련하여 사용되는 경우 "유효량"은 본 명세서에 기재된 바와 같이 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양이다.

[0115] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같은 용어 "담체"는 부형제 및 희석제를 포괄하며, 약제를 대상체의 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반 또는 수송하는데 관여하는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다.

[0116] 대상체와 관련하여 용어 "치료하는"은 대상체의 장애의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 지칭한다. 치료하는 것은 장애를 치유하거나, 개선시키거나 또는 적어도 부분적으로 호전시키는 것을 포함할 수 있다.

[0117] 대상체와 관련하여 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 대상체가 질환 또는 장애를 앓지 않도록 하는 것을 지칭한다. 예방은 예방적 치료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 예방은 대상체가 질환을 앓기 전에 대상체에게 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 투여는 대상체가 질환을 앓지 않도록 할 것이다.

[0118] 용어 "저해하는" 및 "저감시키는" 또는 이들 용어의 임의의 변형어는, 목적하는 결과를 달성하기 위하여 임의의 측정 가능한 또는 완전한 저해를 포함한다. 예를 들어, 정상에 비해서 활성(예컨대, SOS1: Ras-패밀리 단백질

결합 활성)의 저감의 약, 최대한 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 이상, 또는 이들 내에서 유래 가능한 임의의 범위의 감소가 있을 수 있다.

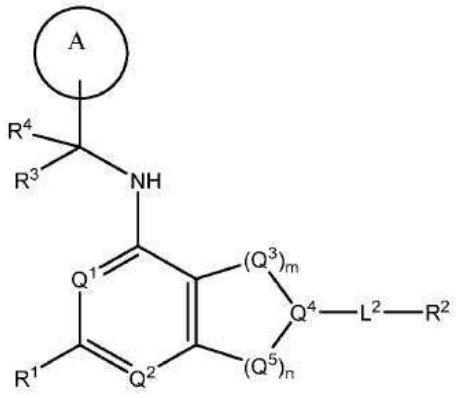
[0119] 용어 "장애"는, 달리 나타내지 않는 한, 용어 질환, 병태 또는 질병을 의미하도록 본 명세서에서 사용되고 이와 호환 가능하게 사용된다.

[0120] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는, 대상체에게, 대상체의 신체 내에서 활성 화합물의 등가량을 형성할 수 있는, 개시된 화합물 또는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 직접 투여하거나 또는 대상체에게 화합물의 전구약물 유도체 또는 유사체 또는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0121] "환자" 또는 "대상체"는, 포유류, 예컨대, 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 또는 비-인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 개코원숭이(baboon) 또는 레서스(rhesus)이다.

[0122] **개시된 화학식의 화합물**

[0123] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

[0124] 

[0125] 식 중,

[0126] Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0127] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이고;

[0128] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0129] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0130] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0131] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0132] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0133] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 3-원 사이클로알킬, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

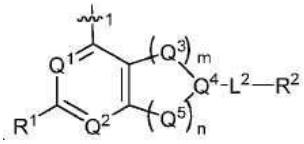
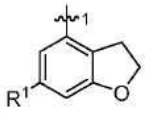
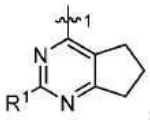
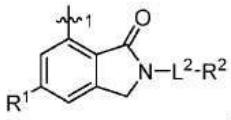
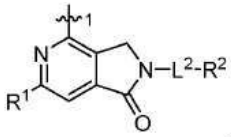
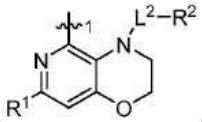
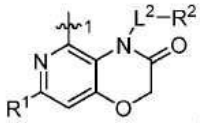
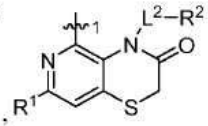
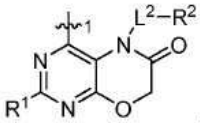
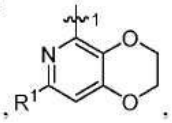
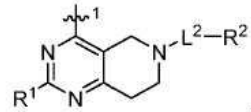
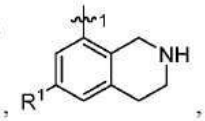
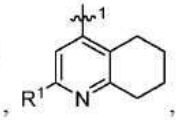
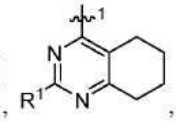
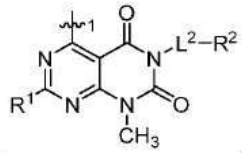
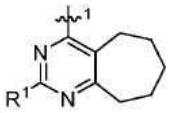
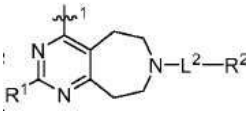
[0134] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0135] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알

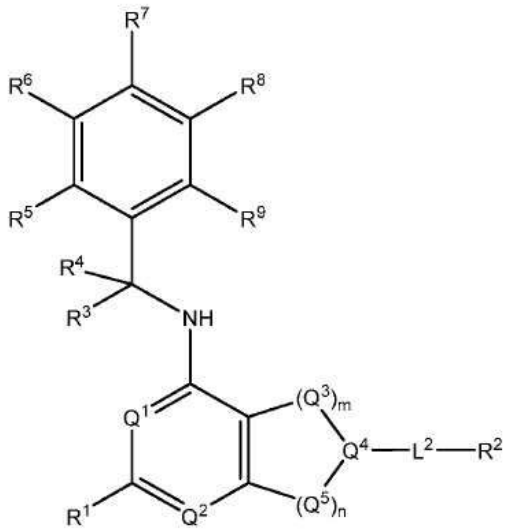
킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0136] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0137] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

[0138] 단,  가 , , , , , , , , , , , , , , , 또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0139] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

[0140] 

[0141] 식 중,

[0142] Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0143] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이고;

[0144] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0145] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0146] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0147] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0148] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0149] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 3-원 사이클로알킬, -CN, 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0150] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$, 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

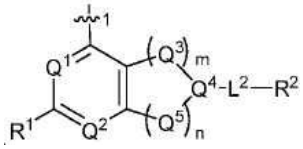
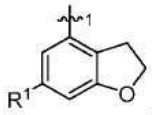
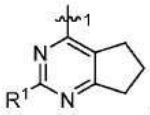
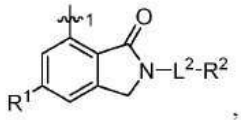
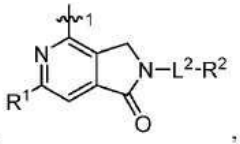
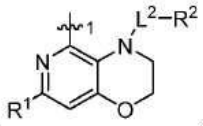
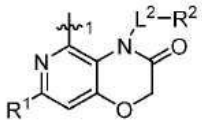
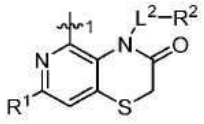
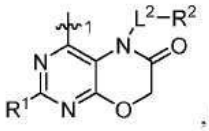
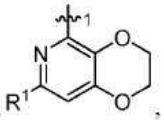
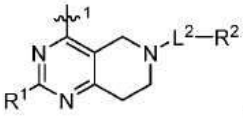
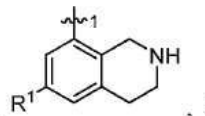
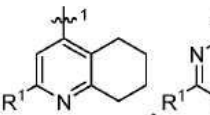
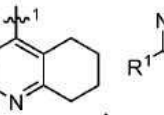
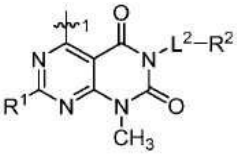
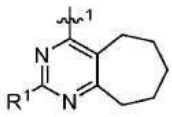
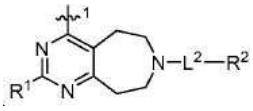
[0151] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0152] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0153] R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{4-8} 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-8} 사이클로알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 또는 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일 또는 사이클로알킬은 1개 이상의 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

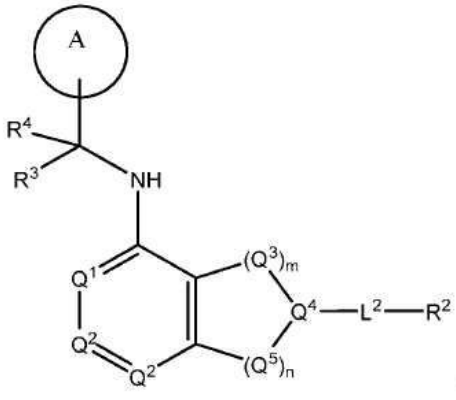
[0154] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 독립적으로, 각 경우에, H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{4-8} 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-8} 사이클로알킬, 단환식 3-12원 헤테로사이클, a 다환식 3-12원 헤테로사이클, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 또는 -CN이고;

[0155] R^{13} 및 R^{14}는 독립적으로, 각 경우에, H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{4-8} 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-8} 사이클로알킬, 단환식 3-12원 헤테로사이클 또는 다환식 3-12원 헤테로사이클이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 사이클로알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클은 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환되되;

[0156] 단  가  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0157] **개시된 화학식의 추가의 화합물**

[0158] 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0159] 
(I)

[0160] 식 중,

[0161] Q^1은 CH 또는 N이고;

[0162] Q^4는 CH, C 또는 N이고;

[0163] 각각의 Q^2는 독립적으로 C-R^1 또는 N이되, 하나의 Q^2는 N이고 다른 하나의 Q^2는 C-R^1이고;

[0164] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O, S 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 6-10원 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 6-10원 아릴이고;

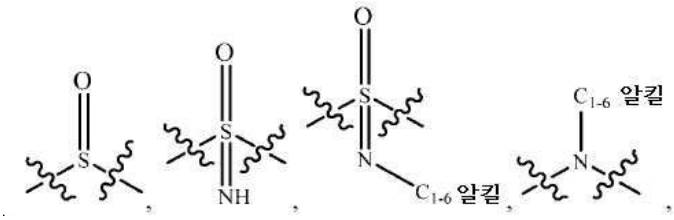
[0165] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0166] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0167] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0168] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0169] R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-CONHR^{1a}$, $-NHR^{1a}$, $-OR^{1a}$, 사이클로프로필, 아제티딘일 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, R^{1a}, $-NHR^{1a}$ 또는 $-OR^{1a}$로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

[0170] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, 

, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0171] R^2는 H, C_{1-6} 알킬, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-OR^{2a}$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 메톡시알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SO_2R^{2a}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

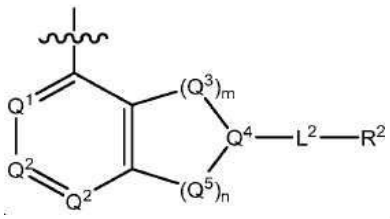
[0172] R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고;

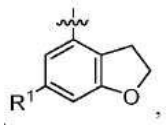
[0173] R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0174] R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

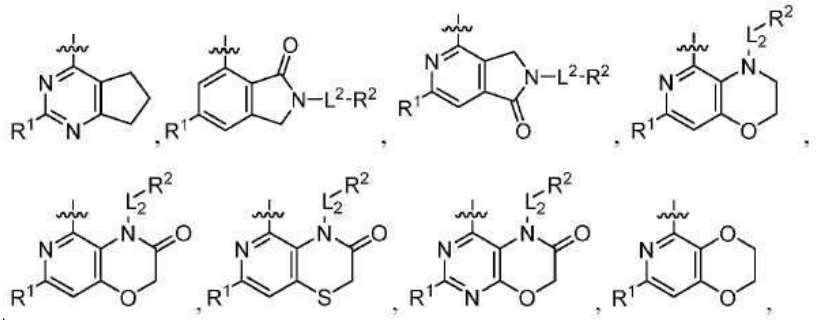
[0175] R^3 및 R^4는 독립적으로 H, 또는 할로 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H이거나 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

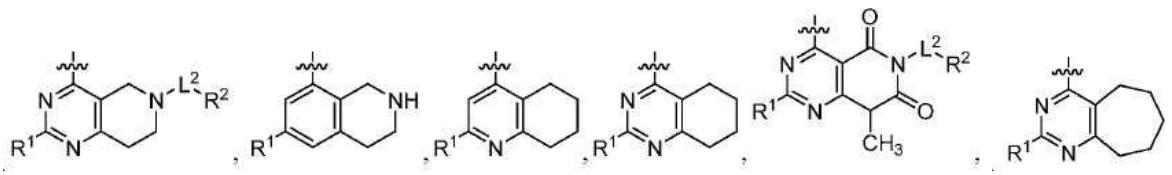
[0176] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

[0177] 단, 

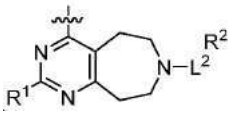
가 

,



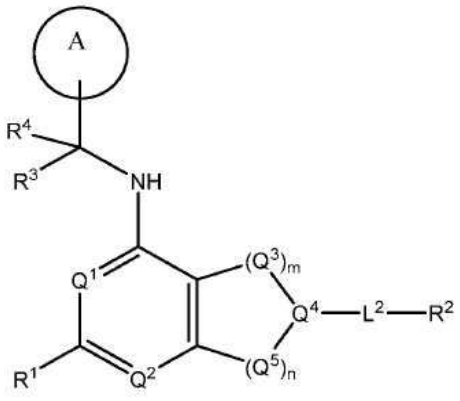


또는



인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0178] 본 개시내용은 하기 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0179] 

(I-a)

[0180] 식 중,

[0181] Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n 및 A는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0182] Q^2는 CH 또는 N이고;

[0183] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0184] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

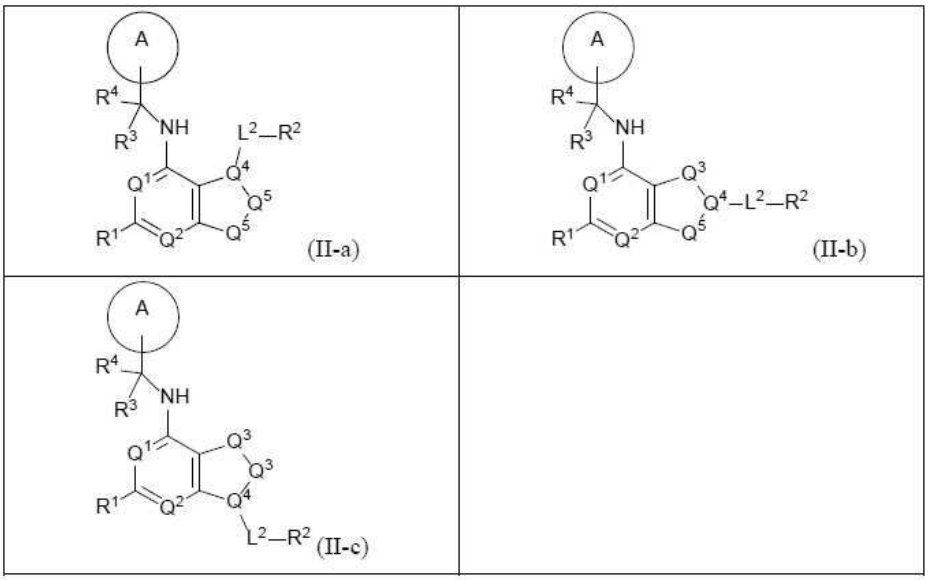
[0185] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0186] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기

서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0187] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성한다.

[0188] 본 개시내용은 하기 화학식 (II-a), (II-b) 또는 (II-c)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다:

[0189] 

[0190] 식 중, Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0191] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고;

[0192] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0193] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

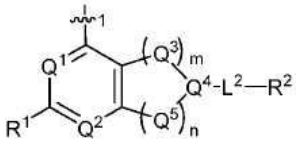
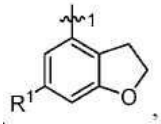
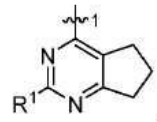
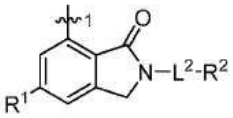
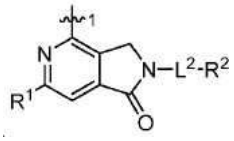
[0194] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0195] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

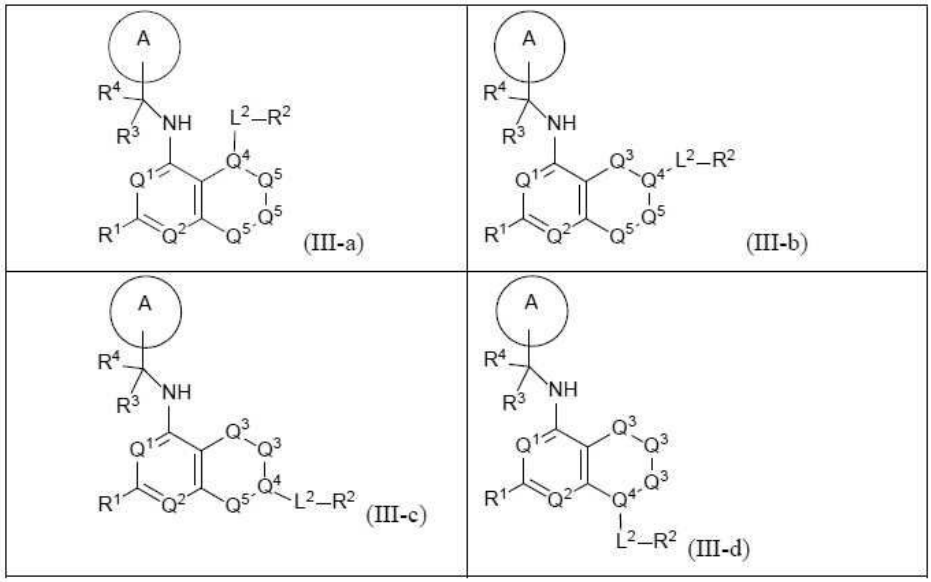
[0196] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬(예컨대, 3-14원 사이클로알킬), 사이클로알켄일(예컨대, 3-14원 사이클로알켄일), 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴), 아릴(예컨대, 6-10원 아릴), 헤테로아릴(예컨대, 5-10원 헤테로아릴)이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이고, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0197] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0198] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

[0199] 단,  이  ,  ,  또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0200] 본 개시내용은 하기 화학식 (III-a), (III-b), (III-c) 또는 (III-d)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다:

[0201] 

[0202] 식 중, Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0203] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고;

[0204] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0205] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0206] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

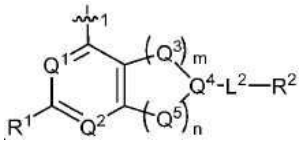
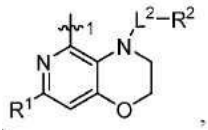
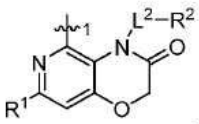
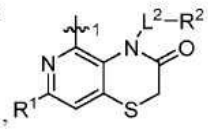
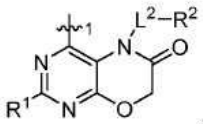
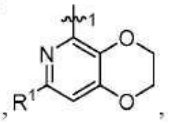
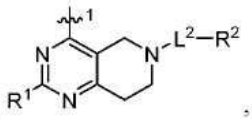
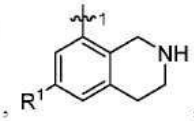
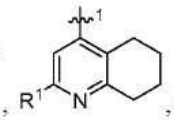
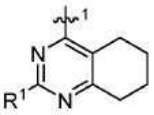
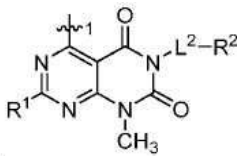
[0207] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0208] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬(예컨대, 3-14원 사이클로알킬), 사이클로알케닐(예컨대, 3-14원 사이클로알케닐), 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴), 아릴(예컨대, 6-10원 아릴), 헤테로아릴(예컨대, 5-10원 헤테로아릴)이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬

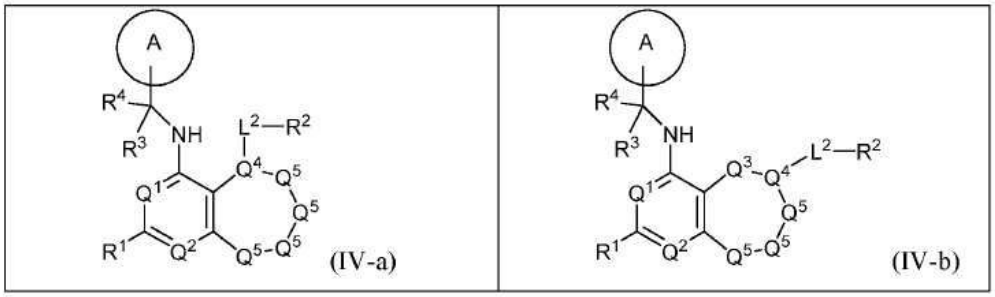
이고;

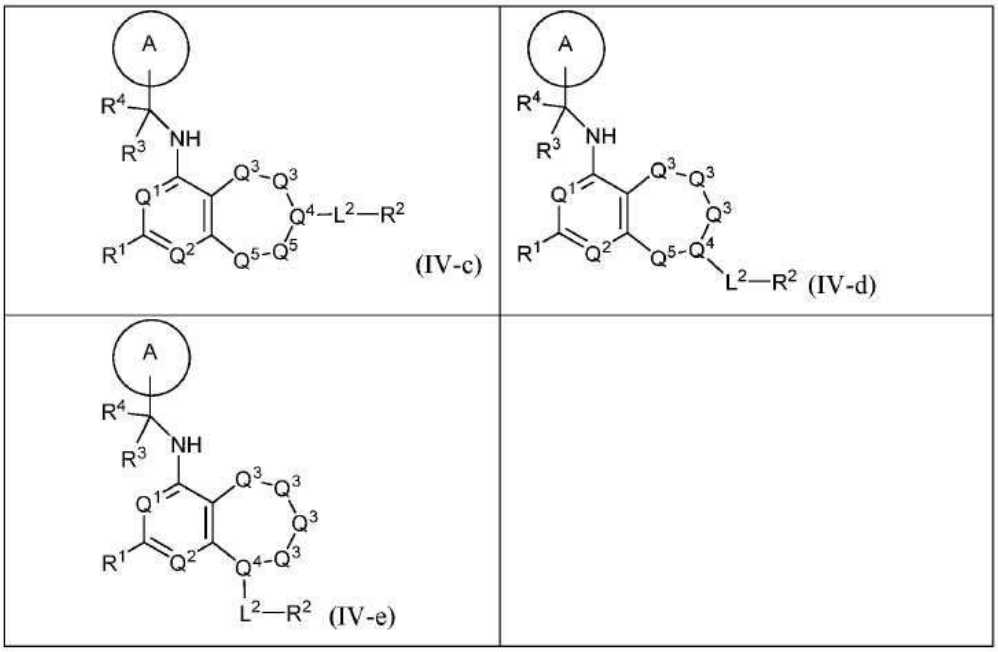
[0209] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0210] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

[0211] 단,  가 , , , , , , , ,  또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0212] 본 개시내용은 하기 화학식 (IV-a), (IV-b), (IV-c), (IV-d) 또는 (IV-e)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다:

[0213] 

[0214] 

[0215] 식 중,

[0216] Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0217] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고;

[0218] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0219] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

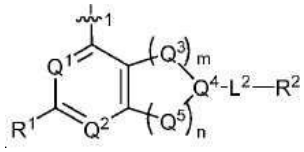
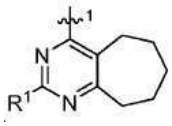
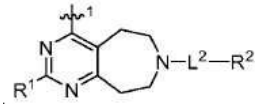
[0220] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0221] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o$-, $-S(O)_2$-, $-C(O)(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_p$- 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0222] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬(예컨대, 3-14원 사이클로알킬), 사이클로알켄일(예컨대, 3-14원 사이클로알켄일), 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴), 아릴(예컨대, 6-10원 아릴), 헤테로아릴(예컨대, 5-10원 헤테로아릴)이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0223] R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성하고; 그리고

[0224] A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이고;

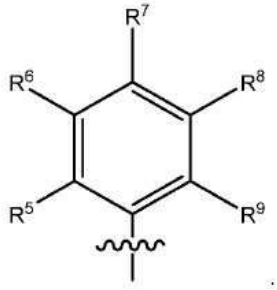
[0225] 단,  가  또는  인 경우, R^1은 H가 아니다.

[0226] 화학식 (I) 내지 (IV)에 대해서 본 명세서에 기재된 바와 같이, A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴 또는 선택적으로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다.

[0227] 화학식 (I) 내지 (IV)의 소정의 실시형태에서, A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴이다. 소정의 실시형태에서, A는 선택적으로 치환된 5-6-원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에서, A는 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에서, A는 선택적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이다.

[0228] 화학식 (I) 내지 (IV)의 소정의 실시형태에서, A는 선택적으로 치환된 6-원 아릴이되, 여기서 치환체는 융합 고리를 형성하며, 즉, A기는 이환식기이다. 소정의 실시형태에서, A기는 18개 이하의 고리 원자, 14개 이하의 고리 원자, 또는 10개 이하의 고리 원자를 함유하는 융합된 이환식기이다. 융합 고리는 3-8원 사이클로알킬, 4-8원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴 또는 3-8원 헤테로아릴일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이환식 고리는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0229] 화학식 (I) 내지 (IV)의 소정의 실시형태에서, A는 6-원 아릴이다. 화학식 I의 소정의 실시형태에서, A는, 본 명세서에 기재되고 이하에 나타낸 바와 같이, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9로 치환된 6-원 아릴이다:

[0230] 

[0231] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성한다.

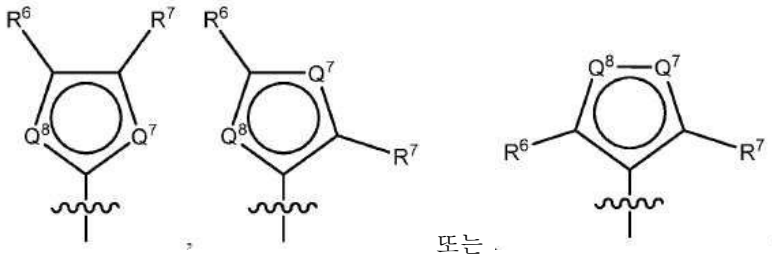
[0232] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 3-8원 사이클로알킬은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0233] 상기에서, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택된다.

[0234] 상기에서, R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0235] 화학식 (I) 내지 (IV)의 소정의 실시형태에서, A는 5-6원 헤테로아릴이다.

[0236] 화학식 I의 소정의 실시형태에서, A는, 이하에 기재되고 이하에 나타낸 바와 같이, R^6 및 R^7로 치환된, 5-원 헤테로아릴이다:

[0237]  또는 .

[0238] 몇몇 실시형태에서, Q^7 및 Q^8은 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S이되, 단, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NH, O 또는 S이다.

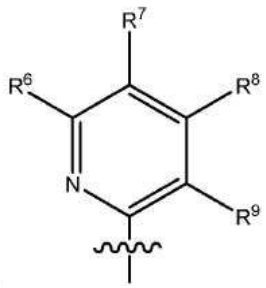
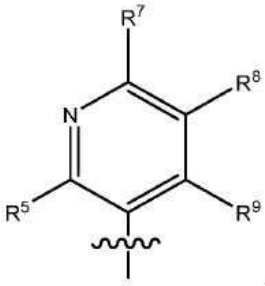
[0239] 몇몇 실시형태에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0240] 몇몇 실시형태에서, R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 3-8원 사이클로알킬은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0241] 상기에서, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 또는 -CN으로부터 선택된다.

[0242] 상기에서, R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 또는 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0243] 화학식 (I) 내지 (IV)의 소정의 실시형태에서, A는 6-원 헤테로아릴이다. 화학식 I의 소정의 실시형태에서, A는, 본 명세서에 기재되고 이하에 나타낸 바와 같이, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9로 치환된 6-원 헤테로아릴이다:

[0244]  또는 

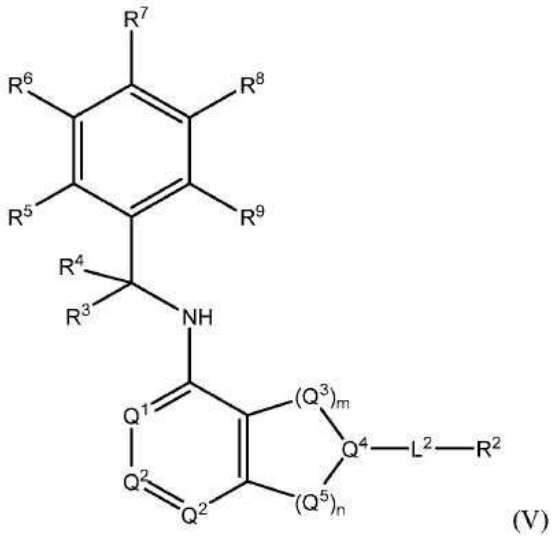
[0245] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성한다.

[0246] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 3-8원 사이클로알킬은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0247] 상기에서, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택된다.

[0248] 상기에서, R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0249] 본 개시내용은 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0250] 

(V)

[0251] 식 중,

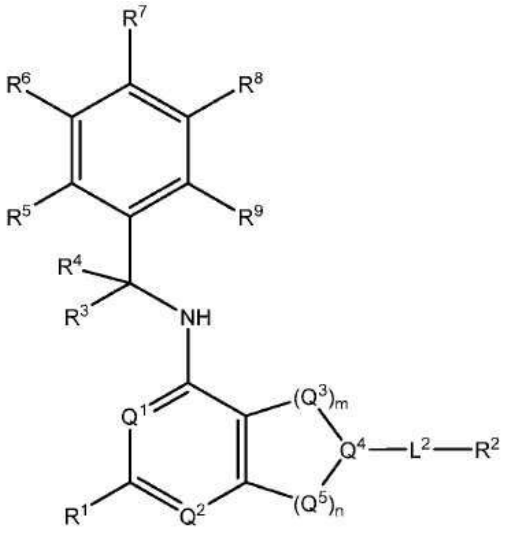
[0252] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0253] R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성하고;

[0254] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

[0255] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0256] 본 개시내용은 하기 화학식 (V-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:



(V-a)

[0257]

[0258] 식 중:

[0259] Q^1, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14}는 화학식 (V)에서 정의된 바와 같고;

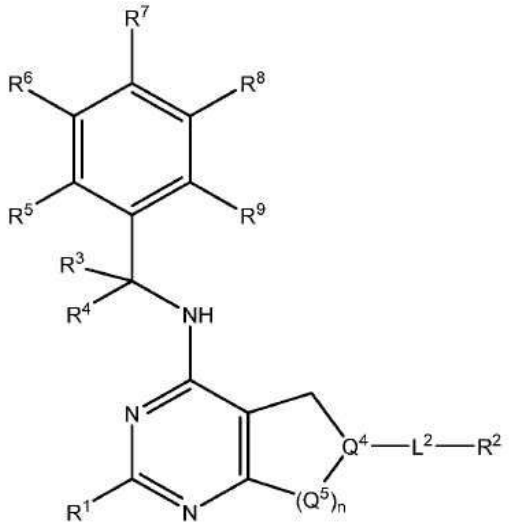
[0260] Q^2는 CH 또는 N이고;

[0261] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0262] R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 및 $-OR^{1a}$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0263] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이다.

[0264] 본 개시내용은 하기 화학식 (V-b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:



(V-b)

[0265]

[0266] 식 중,

[0267] Q^4는 CH, C 또는 N이고;

[0268] 각각의 Q^5는 독립적으로 CH_2, $N-CH_3$ 또는 CO이고, n은 1 또는 2이고;

[0269] L^2는 결합, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0270] R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-CONHR^{1a}$, $-NHR^{1a}$, $-OR^{1a}$ 및 아제티딘일로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, R^{1a}, $-NHR^{1a}$ 또는 $-OR^{1a}$로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

[0271] R^2는 H, C_{1-6} 알킬, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-OR^{2a}$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 메톡시알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, $-SO_2R^{2a}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0272] R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고;

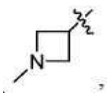
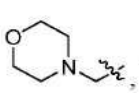
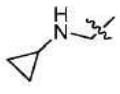
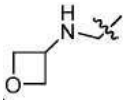
[0273] R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0274] R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

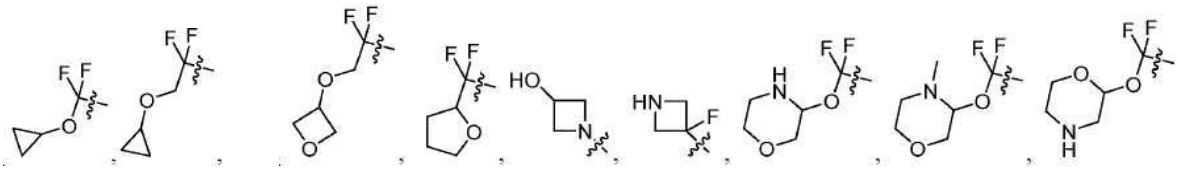
[0275] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 -H, $-CH_3$ 및 $-CH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

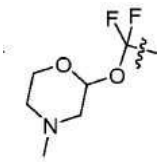
[0276] R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 4-8원 사이클로알켄일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 할로겐 및 $-NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 4-8원 사이클로알켄일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, 3-8원 사이클로알킬 또는 3-14원 헤테로사이클릴로 선택적으로 치환되거나; 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 4-8원 사이클로알켄일 융합 고리, a 3-8원 사이클로알킬 융합 고리, 또는 a 3-14원 헤테로사이클릴 융합 고리를 형성하되, 여기서 4-8원 사이클로알켄일 융합 고리, 3-8원 사이클로알킬 융합 고리 또는 3-14원 헤테로사이클릴 융합 고리는 -F 또는 $-CH_2OH$로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0277] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, 3-8원 사이클로알킬 또는 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

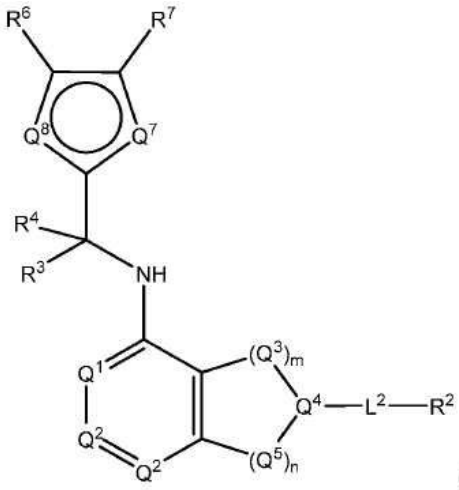
[0278] 구조 (V-b)의 몇몇 실시형태에서, R^1은 -H, $-CH_3$, -Cl, -OH, $-CH_2F$, $-CF_2CH_2NH_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CONH_2$, , , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0279] 구조 (V-b)의 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 -H, $-CF_3$, $-NH_2$, -F, -Br, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2NH_2$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CHFCH_2OH$, $-CF_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_2)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CN$,


및


로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 4-8원 사이클로알켄일 융합 고리, 3-8원 사이클로알킬 융합 고리, 또는 3-14원 헤테로사이클릴 융합 고리를 형성하되, 여기서 4-8원 사이클로알켄일 융합 고리, 3-8원 사이클로알킬 융합 고리, 또는 3-14원 헤테로사이클릴 융합 고리는 -F 또는 $-CH_2OH$로 선택적으로 치환된다.

[0280] 본 개시내용은 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0281] 
(VI)

[0282] 식 중,

[0283] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

[0284] Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S이되, 단, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NH, O 또는 S이고;

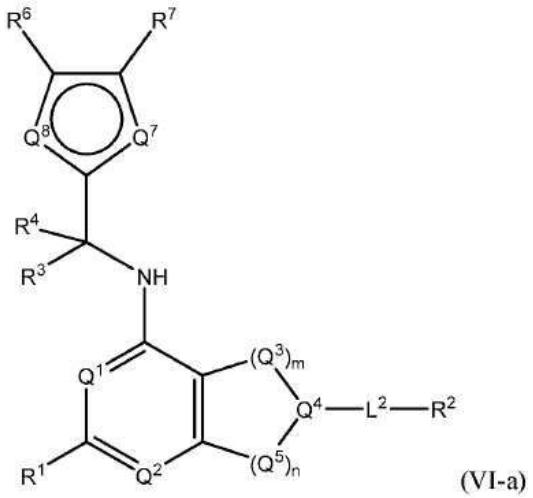
[0285] R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고,

[0286] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

[0287] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이

클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

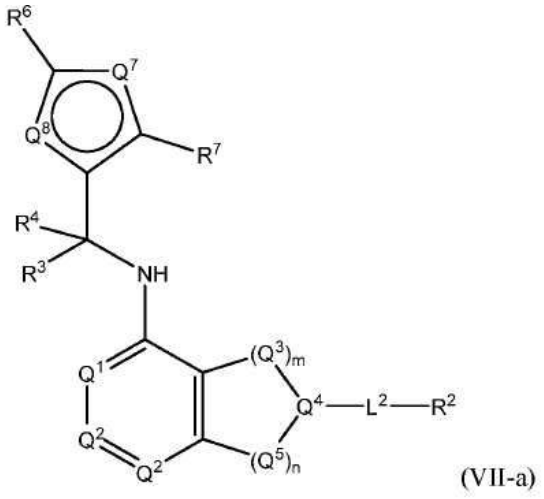
[0288] 본 개시내용은 하기 화학식 (VI-a)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다:

[0289] 

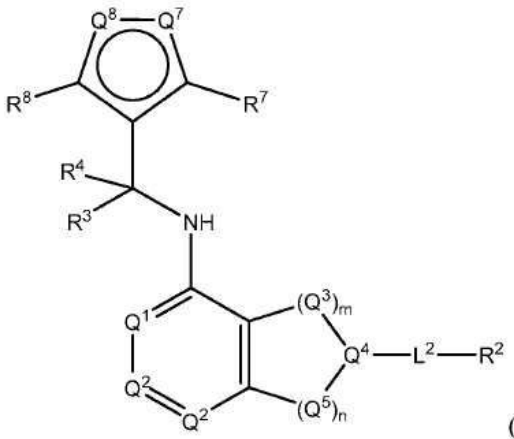
(VI-a)

[0290] 식 중, Q^1, Q^2, Q^3, Q^5, Q^7, Q^8, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, L^2, m 및 n은 상기와 같이 기재된다.

[0291] 본 개시내용은 하기 화학식 (VII-a) 및 (VII-b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0292] 

(VII-a)



(VII-b)

[0293] 식 중,

[0294] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

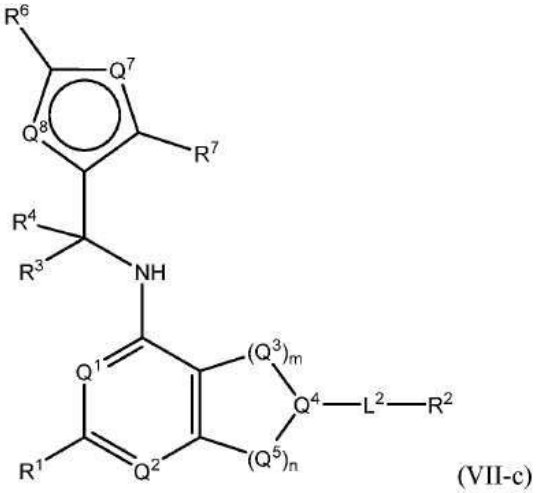
[0295] Q^7 및 Q^8은 각각 독립적으로 CH, N, NH, O 또는 S이되, 단, Q^7 및 Q^8 중 적어도 하나는 N, NH, O 또는 S이고;

[0296] R^6 및 R^7은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고,

[0297] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

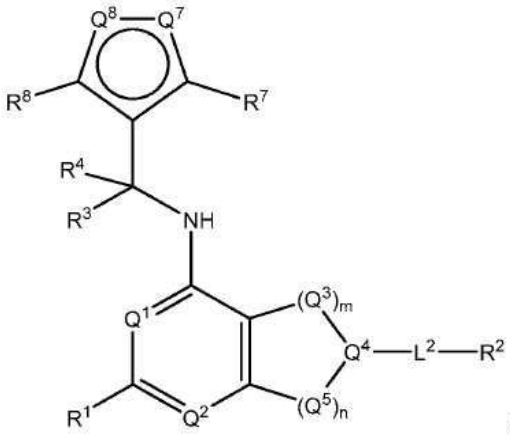
[0298] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0299] 본 개시내용은 하기 화학식 (VII-c) 및 (VII-d)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다



(VII-c)

[0300]

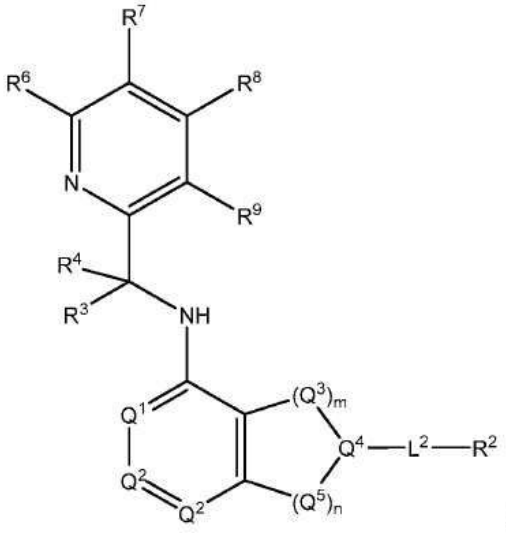


(VII-d)

[0301]

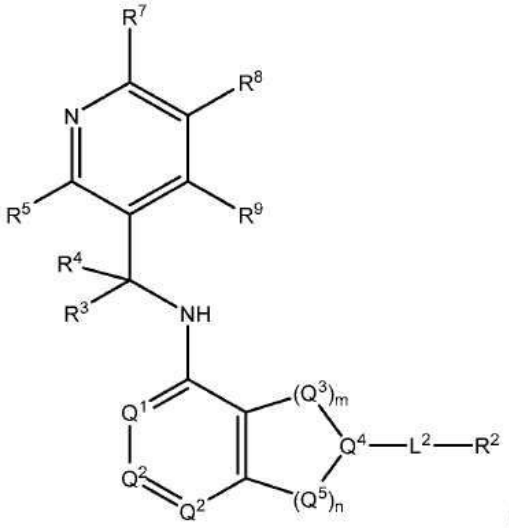
[0302] 식 중, Q^1, Q^2, Q^3, Q^5, Q^7, Q^8, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, L^2, m 및 n은 상기와 같이 기재된다.

[0303] 본 개시내용은 하기 화학식 (VIII-a) 및 (VIII-b)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:



(VIII-a)

[0304]



(VIII-b)

[0305]

[0306] 식 중,

[0307] L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, m, n, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

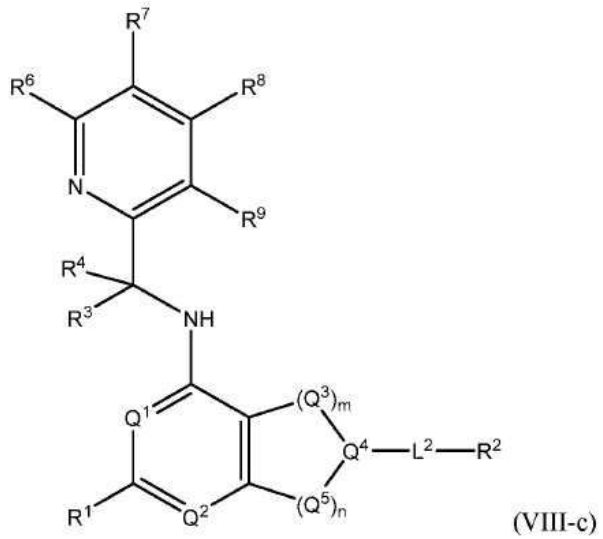
[0308] R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되거나, 또는 임의의 2개의 인접한 R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리를 형성하고;

[0309] R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택되고; 그리고

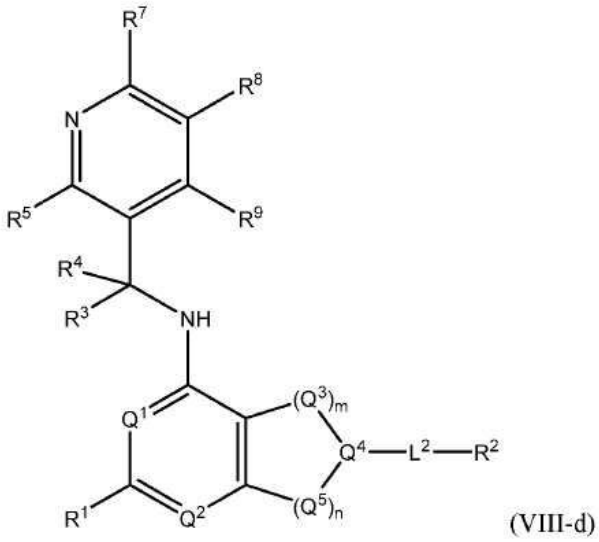
[0310] R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0311] 본 개시내용은 하기 화학식 (VIII-c) 및 (VIII-d)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 제공한다:

[0312]



(VIII-c)

[0313] 

(VIII-d)

[0314] 식 중, Q^1, Q^2, Q^3, Q^5, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L^2, m 및 n은 상기와 같이 기재된다.

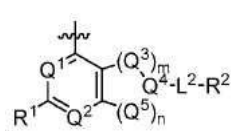
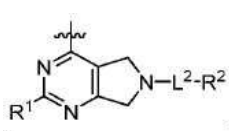
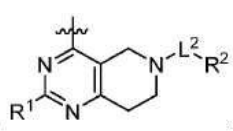
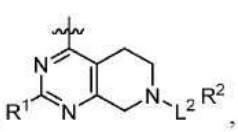
[0315] 위에서 기재된 바와 같이, m은 0, 1, 2 또는 3이고; n은 0, 1, 2 또는 3이고; m이 0인 경우, n은 0이 아니다. 소정의 실시형태에서, m은 0이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 3이다. 소정의 실시형태에서, n은 0이다. 소정의 실시형태에서, n은 1이다. 소정의 실시형태에서, n은 2이다. 소정의 실시형태에서, n은 3이다.

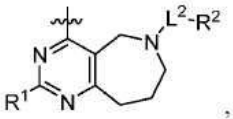
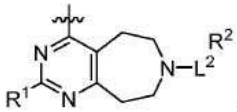
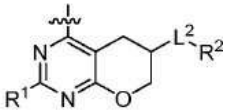
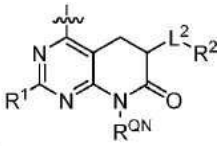
[0316] 소정의 실시형태에서, m은 1이고 n은 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이고 n은 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 2이고 n은 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이고 n은 3이다. 소정의 실시형태에서, m은 2이고 n은 2이다.

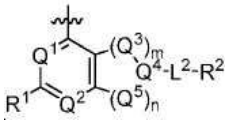
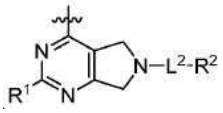
[0317] 위에서 기재된 바와 같이, Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이다. 소정의 실시형태에서, Q^1은 CH이다. 소정의 실시형태에서, Q^1은 N이다. 소정의 실시형태에서, Q^2는 CH이다. 소정의 실시형태에서, Q^2는 N이다.

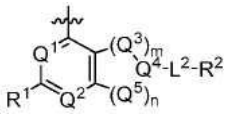
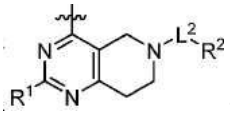
[0318] 위에서 기재된 바와 같이, Q^4는 C 또는 N이다. 소정의 실시형태에서, Q^4는 C이다. 소정의 실시형태에서, Q^4는 N이다.

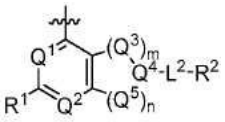
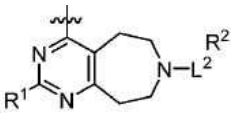
[0319] 위에서 기재된 바와 같이, 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이다. 소정의 실시형태에서, 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이다. 소정의 실시형태에서, 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$ 또는 NR^{QN}이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴(예컨대, 6-10원 아릴)이다. 소정의 실시형태에서, 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 CH_2 또는 NH이다. 소정의 실시형태에서, 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 CH_2이다.

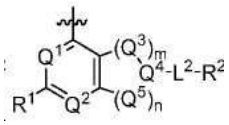
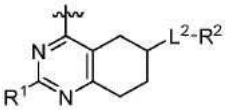
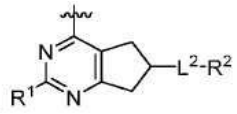
[0320] 몇몇 실시형태에서,  는 , , ,





로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0321] 몇몇 실시형태에서, 는 이다.

[0322] 몇몇 실시형태에서, 는 이다.

[0323] 몇몇 실시형태에서, 는 이다.

[0324] 소정의 실시형태에서, 는 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

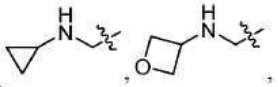
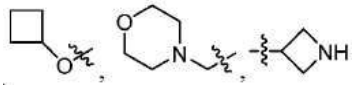
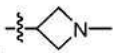
[0325] 몇몇 실시형태에서, R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-CONHR^{1a}$, $-NHR^{1a}$, $-OR^{1a}$, 사이클로프로필, 아제티딘일 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, R^{1a}, $-NHR^{1a}$ 또는 $-OR^{1a}$로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0326] 몇몇 실시형태에서, R^1은 H, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-NHR^{1a}$, $-OR^{1a}$, 아제티딘일, 사이클로프로필 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬 및 아제티딘일은 할로겐, $-R^{1a}$, $-NHR^{1a}$ 또는 $-OR^{1a}$로 선택적으로 치환되고; R^{1a}는 H, C_{1-6} 알킬, 3-6원 헤테로사이클릴 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

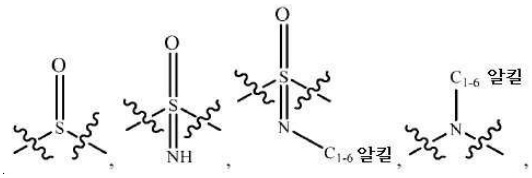
[0327] 몇몇 실시형태에서, R^1은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 할로겐, C_{1-6} 알킬, 사이클로프로필, -CN 또는 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0328] 소정의 실시형태에서, R^1은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 할로겐이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 또는 C_6 알킬이다. 몇몇 실시형태에서, C_{1-6} 알킬은 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^1은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -CN이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 -OH이다. 소정의 실시형태에서, R^1은 $-OR^{1a}$이되; 여기서 R^{1a}는 C_{1-6} 알킬이다.

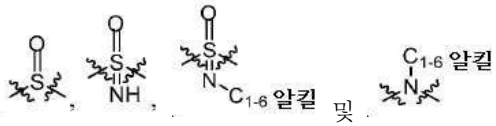
[0329] 소정의 실시형태에서, R^1은 H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-CONH_2$, -Cl, -Br, -I, 사이클로프로

필, -OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0330] 소정의 실시형태에서, R^1은 H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_3$, -Cl, -Br, -I, 사이클로프로필, -OH, -CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NHCH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0331] 몇몇 실시형태에서, L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, , $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이다. 몇몇 실시형태에서, L^2는 카보닐기를 포함하되, 카보닐기 중의 탄소는 Q^4에 결합된다.

[0332] 몇몇 실시형태에서, L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이다. 몇몇 실시형태에서, L^2는 카보닐기를 포함하되, 카보닐기 중의 탄소는 Q^4에 결합된다.

[0333] 몇몇 실시형태에서, L^2는 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0334] 소정의 실시형태에서, L^2는 결합이다. 소정의 실시형태에서, L^2는 -C(O)-이다. 소정의 실시형태에서, L^2는 -C(O)O-이되, 여기서 카보닐 탄소는 Q^7에 결합된다. 소정의 실시형태에서, L^2는 $-C(O)NH(CH_2)_o-$이되, 여기서 카보닐 탄소는 Q^7에 결합된다. 소정의 실시형태에서, L^2는 $-S(O)_2-$이다. 소정의 실시형태에서, L^2는 $-C(O)(CH_2)_p-$이다. 소정의 실시형태에서, L^2는 $-(CH_2)_p-$이다. 소정의 실시형태에서, L^2는 -O-이다.

[0335] 본 명세서에 기재된 바와 같이, o는 0, 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, o는 0이다. 소정의 실시형태에서, o는 1이다. 소정의 실시형태에서, o는 2이다.

[0336] 위에서 기재된 바와 같이, p는 1 내지 6의 수이다. 소정의 실시형태에서, p는 1이다. 소정의 실시형태에서, p는 2이다. 소정의 실시형태에서, p는 3이다. 소정의 실시형태에서, p는 4이다. 소정의 실시형태에서, p는 5이다. 소정의 실시형태에서, p는 6이다.

[0337] 몇몇 실시형태에서, R^2는 H, C_{1-6} 알킬, $-NR^{2b}R^{2c}$, $-OR^{2a}$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0338] R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고;

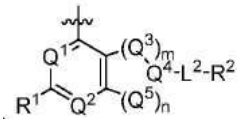
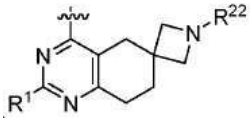
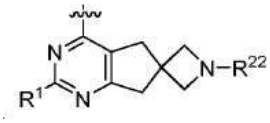
[0339] R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0340] R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0341] 몇몇 실시형태에서, R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

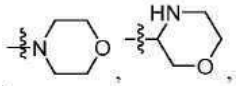
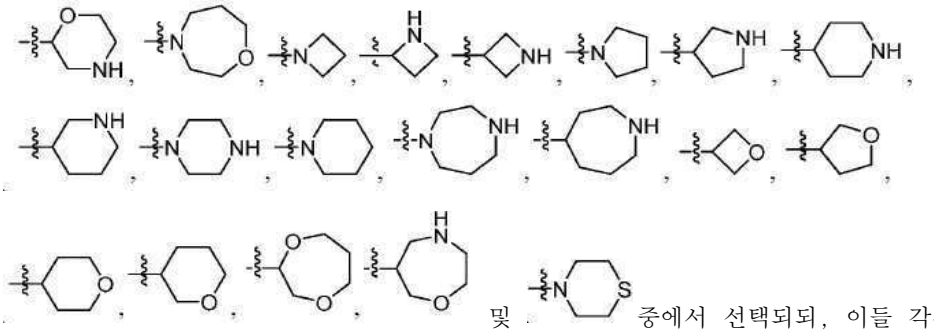
[0342] 소정의 실시형태에서, R^2는 H이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-CH_3$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-CH(CH_3)_2$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-(CH_2)_qCH_3$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-CH_2CH_2OH$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-OCH_3$이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-(CH_2)_qCH_3$이되, 여기서 q는 1 내지 5의 수이다. 소정의 실시형태에서, q는 1이다. 소정의 실시형태에서, q는 2이다. 소정의 실시형태에서, q는 3이다. 소정의 실시형태에서, q는 4이다. 소정의 실시형태에서, q는 5이다. 소정의 실시형태에서, R^2는 $-NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-NR^{2b}R^{2c}$로 치환된 C_1 알킬이고 R^{2b} 및 R^{2c}는 H 또는 $-CH_3$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-NR^{2b}R^{2c}$로 치환된 C_1 알킬이고 R^{2b} 및 R^{2c}는 둘 다 $-CH_3$이다.

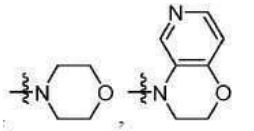
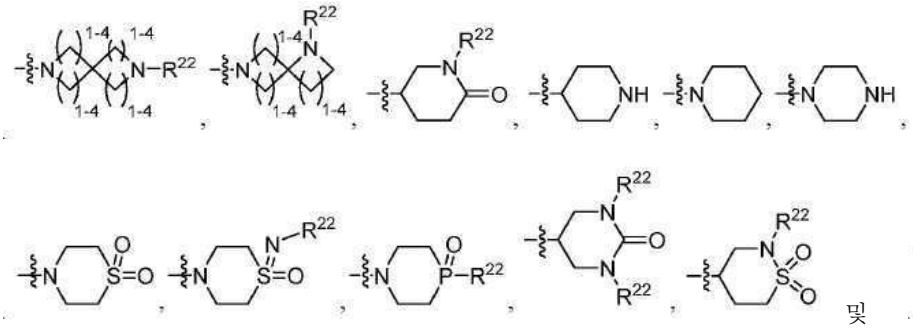
[0343] 소정의 실시형태에서, R^2는 $-NR^{2b}R^{2c}$이되, 여기서 R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-NHCH_3$이다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 $-(CH_3)_2$이다.

[0344] 몇몇 실시형태에서, R^2는 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, R^2는 환식 구조를 포함하고, L^2는 결합이고, 3-14원 사이클로알킬, 3-14원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택된 환식 구조는 Q^4에 결합된 스피로이다. 예를 들어,  는 구조  또는  을 갖는 기를 포함하되, 여기서 R^{22}는 H, C_{1-6} 알킬, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴이다.

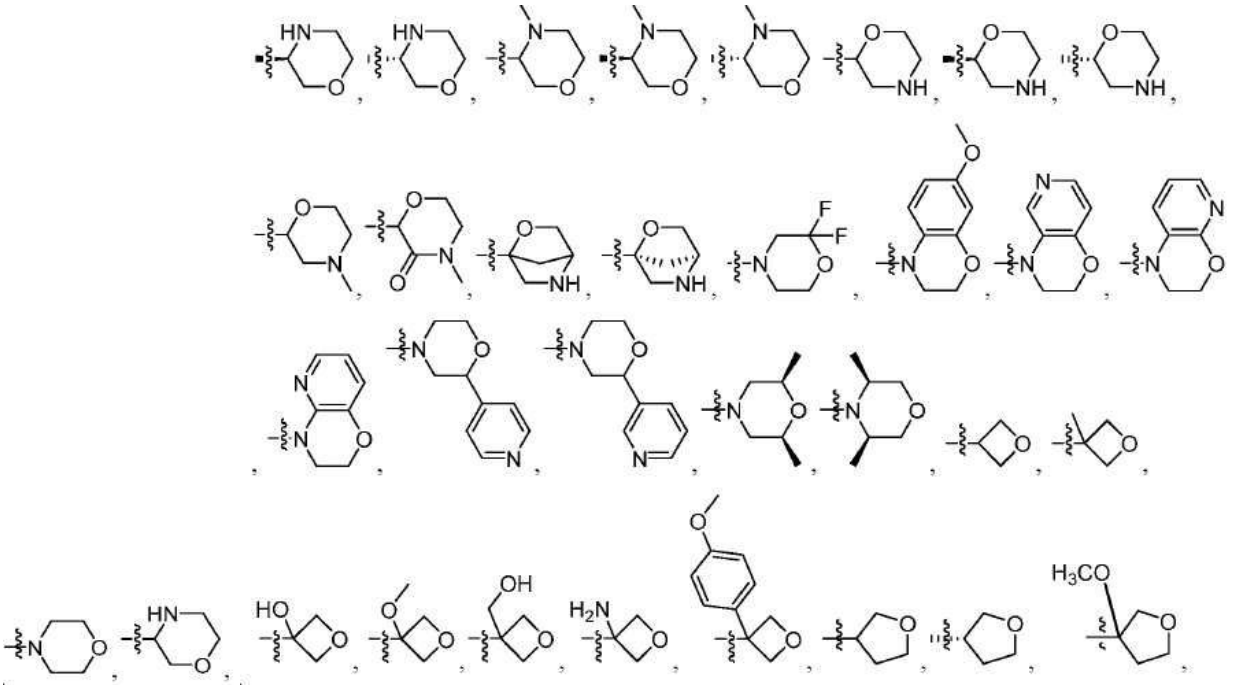
[0345] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 헤테로사이클릴이되, 여기서 3-14원 헤테로사이클릴은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, =N, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이고, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

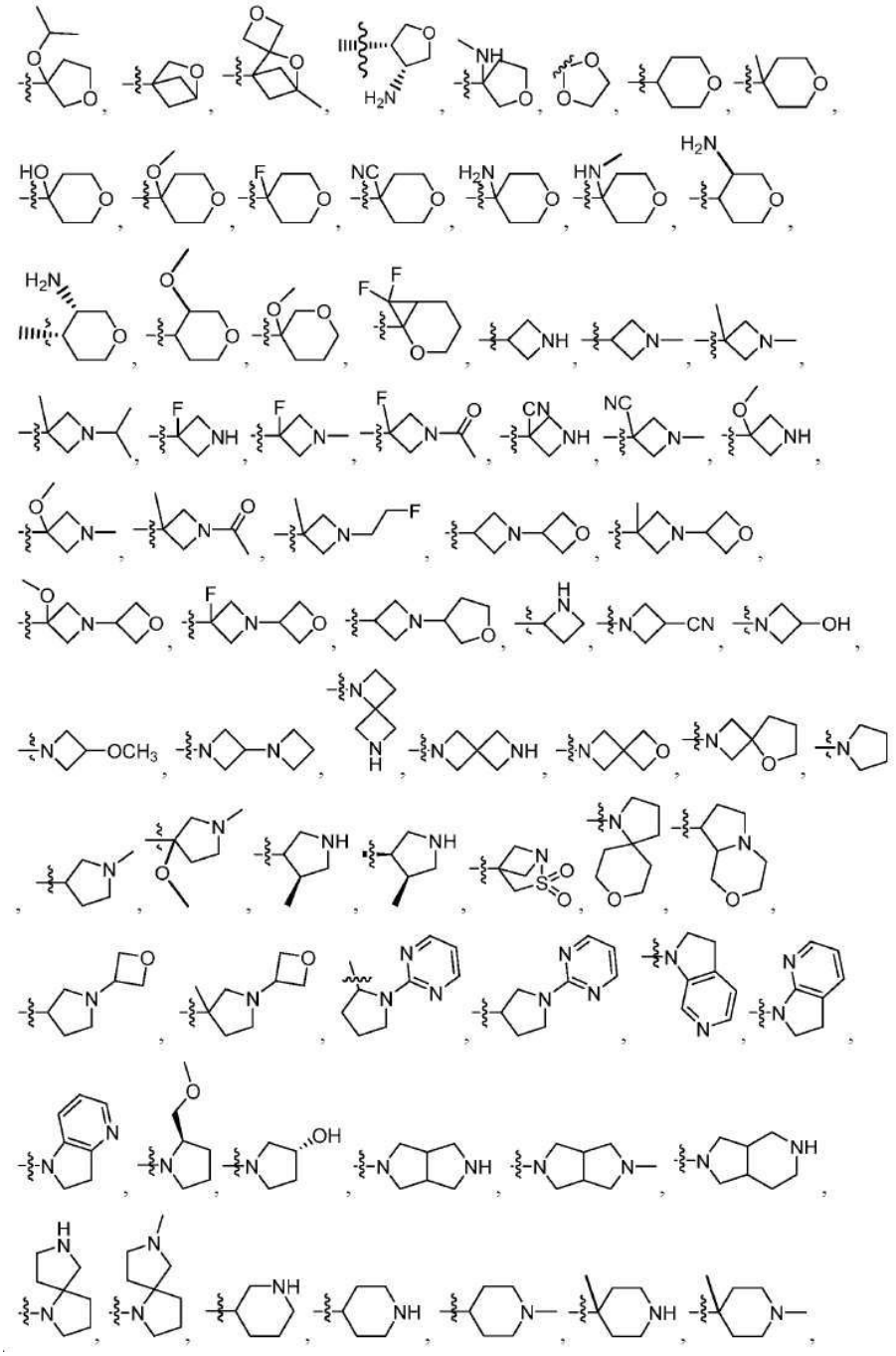
[0346] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 헤테로사이클릴이되, 여기서 3-14원 헤테로사이클릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

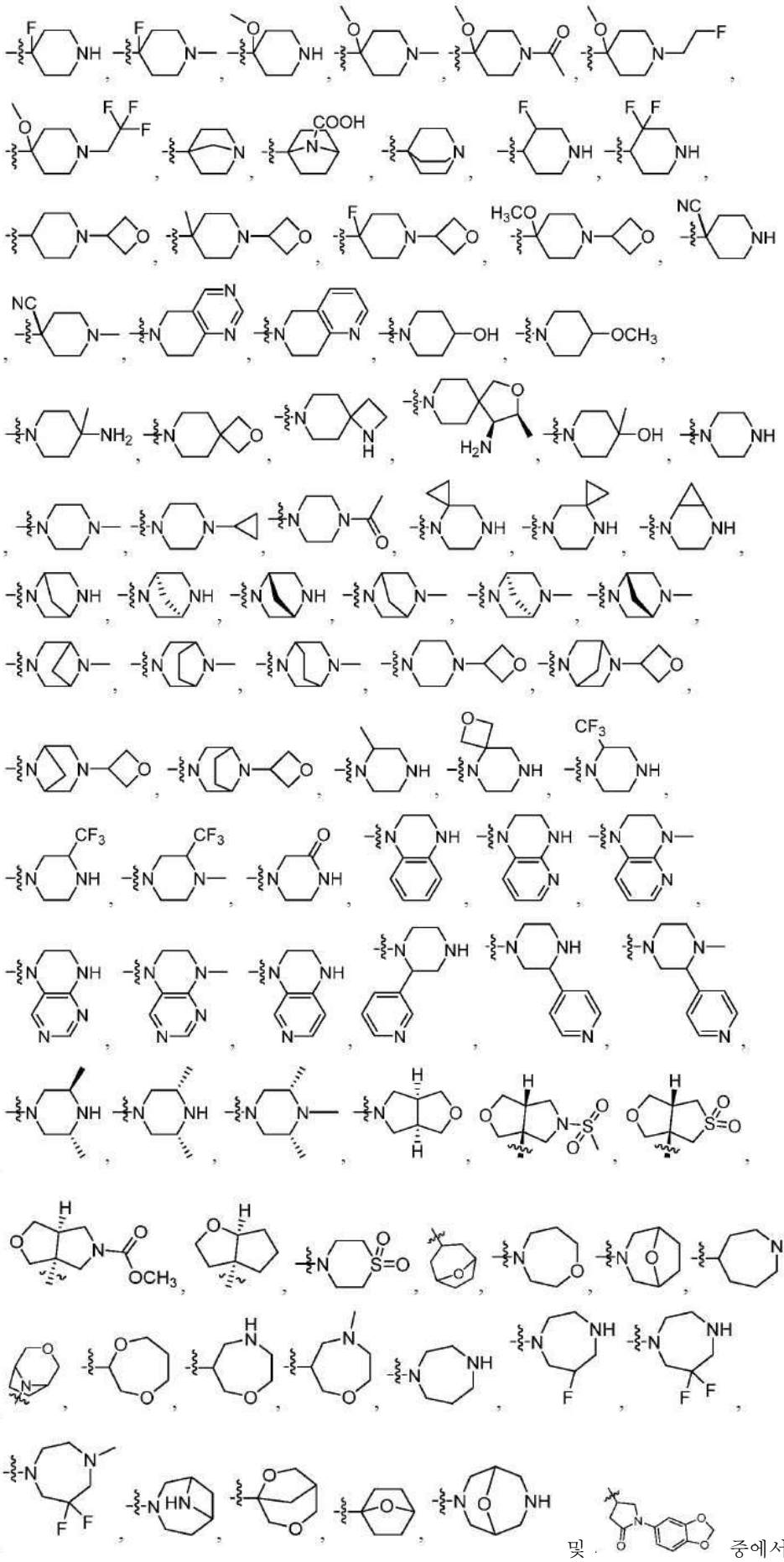
[0347] 몇몇 실시형태에서, R^2는 ,  및 중에서 선택되되, 이들 각각은, 예컨대, 임의의 탄소, 질소 또는 황 원자에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0348] 몇몇 실시형태에서, R^2는 ,  및 중에서 선택되되, 여기서 R^{22}는 H, C_{1-6} 알킬, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴이다.

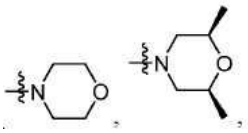
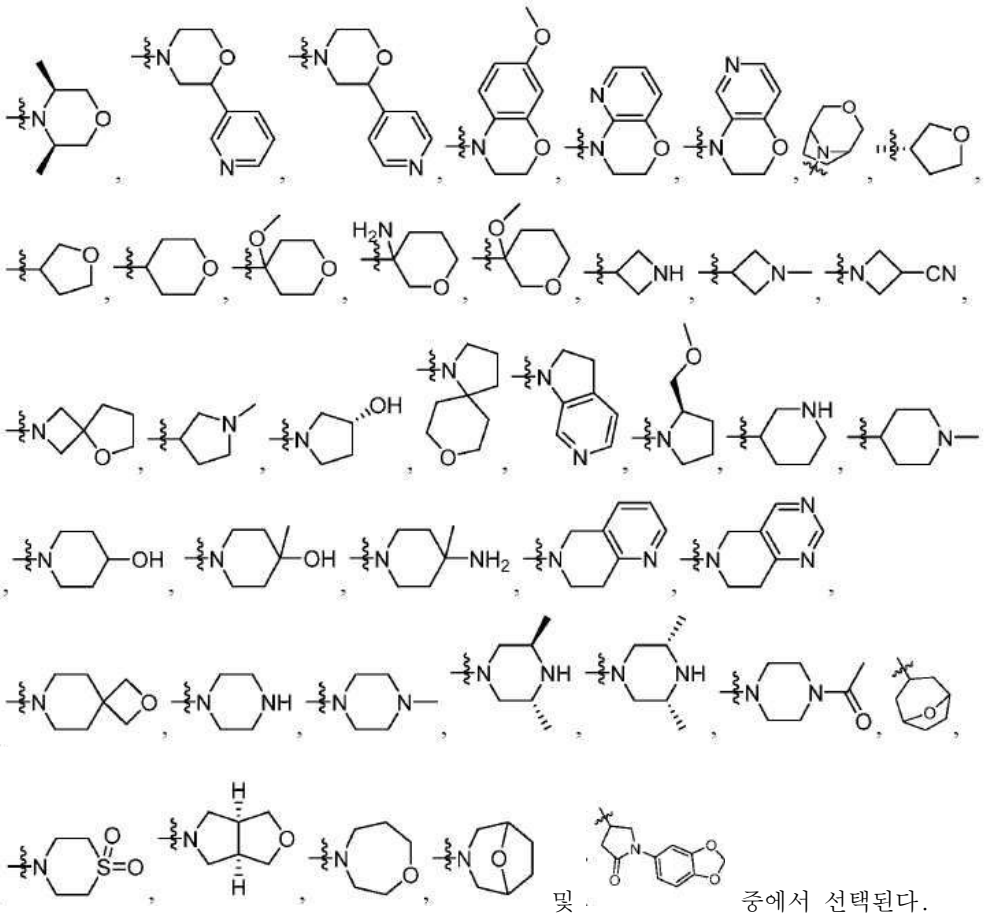
[0349] 몇몇 실시형태에서, R^2는





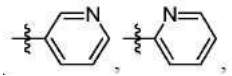
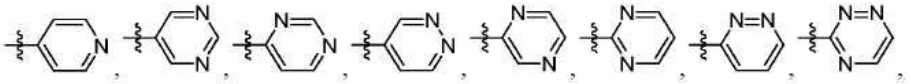


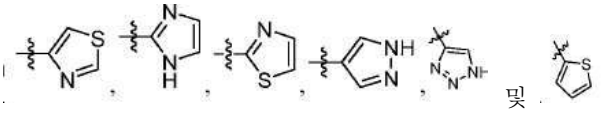
및 중에서 선택된다.

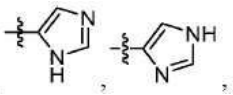
[0350] 몇몇 실시형태에서, R^2는   및 중에서 선택된다.

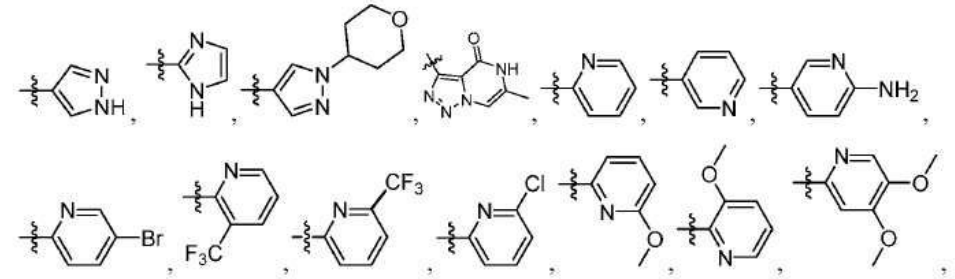
[0351] 소정의 실시형태에서, R^2는 5-10원 헤테로아릴이되, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

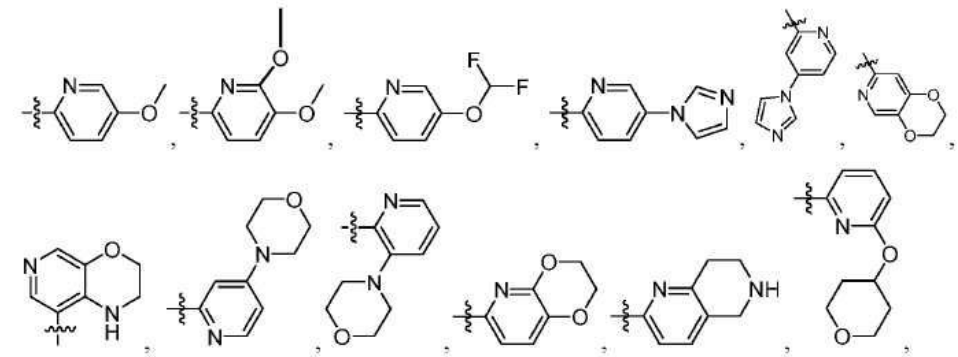
[0352] 소정의 실시형태에서, R^2는 5-10원 헤테로아릴이되, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

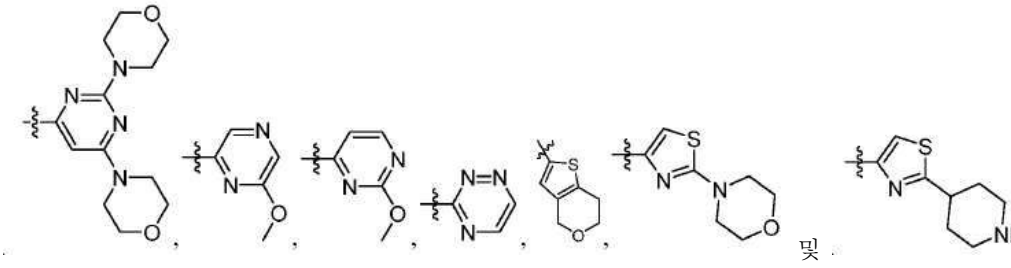
[0353] 몇몇 실시형태에서, R^2는  


및 중에서 선택되되, 이들 각각은, 예컨대, 탄소 원자, 질소 원자 또는 황 원자에서 치환될 수 있다. 5-10원 헤테로아릴은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 고리를 가진 융합 고리를 포함하는 단환식 또는 다환식일 수 있다.

[0354] 몇몇 실시형태에서, R^2는 





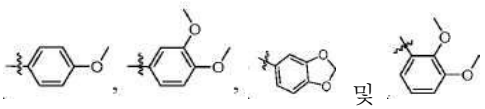

및 중에서 선택된다.

[0355] 소정의 실시형태에서, R^2는 6-10원 아릴이되, 여기서 6-10원 아릴은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6}

알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0356] 소정의 실시형태에서, R^2는 6-10원 아릴이되, 여기서 6-10원 아릴은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0357] 몇몇 실시형태에서, R^2는 페닐 고리이되, 이는 선택적으로 치환된다. 페닐 고리는 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬 고리를 포함하는 융합 고리를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, R^2는



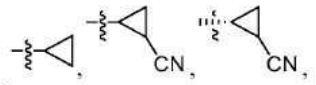
중에서 선택된다.

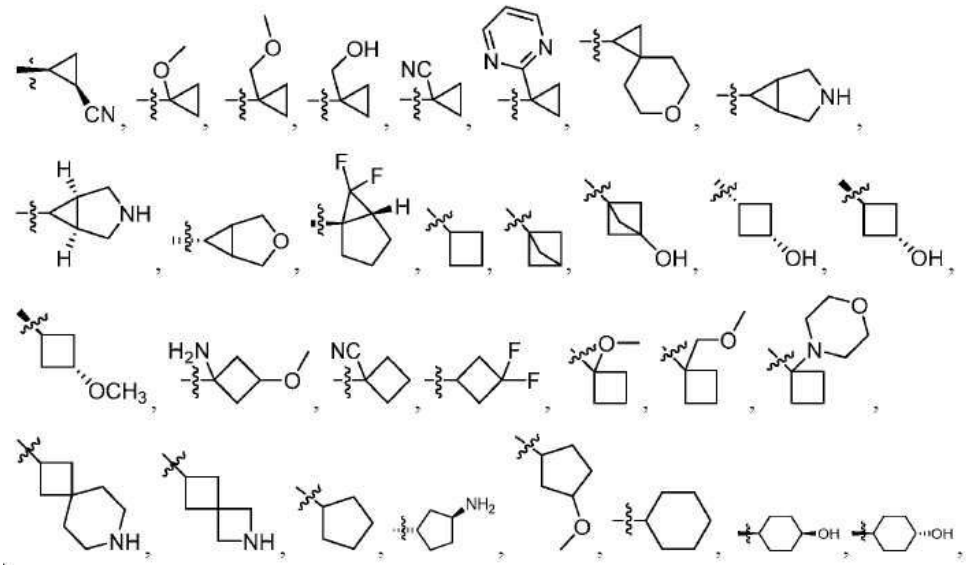
[0358] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 사이클로알킬이되, 여기서 3-14원 사이클로알킬은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

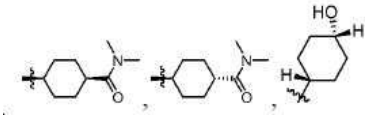
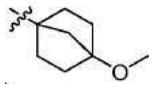
[0359] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 사이클로알킬이되, 여기서 3-14원 사이클로알킬은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이고, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0360] 몇몇 실시형태에서, R^2는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실 중에서 선택되되, 이들 각각은 선택적으로 치환된다. 사이클로알킬은 아릴(예컨대, 6-10원 아릴), 헤테로아릴(예컨대, 5-10원 헤테로아릴), 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴) 및 사이클로알킬(예컨대, 3-8원 사이클로알킬) 고리를 포함하는 융합 고리를 포함할 수 있다.

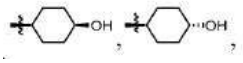
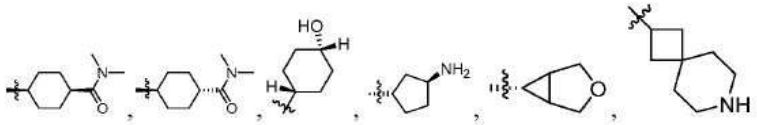
[0361] 몇몇 실시형태에서, R^2는

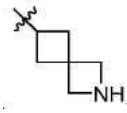






중에서 선택된다.

[0362] 몇몇 실시형태에서, R^2는

및

중에서 선택된다.

[0363] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 사이클로알켄일이되, 여기서 3-14원 사이클로알켄일은 할로겐 또는 $-OR^{2a}$로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, $-OR^{2a}$, 옥소, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$, $-C(OO)R^{2a}$, $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$, -CN, $-NR^{2b}R^{2c}$, 3-6원 사이클로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 3-7원 헤테로사이클릴 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0364] 소정의 실시형태에서, R^2는 3-14원 사이클로알켄일이되, 여기서 3-14원 사이클로알켄일은 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0365] 소정의 실시형태에서, L^2는 결합이고, R^2는 H이다.

[0366] 몇몇 실시형태에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 H, 또는 할로 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H이거나 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성한다.

[0367] 몇몇 실시형태에서, R^3 및 R^4는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되; 여기서 R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 H가 아니거나; 또는 R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬을 형성한다.

[0368] 소정의 실시형태에서, R^3은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^3은 C_{1-6} 알킬, 예컨대, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 또는 C_6 알킬이다.

[0369] 소정의 실시형태에서, R^4는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 C_{1-6} 알킬, 예컨대, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, 또는 C_6 알킬이다.

[0370] 소정의 실시형태에서, R^3은 H이고 R^4는 C_{1-6} 알킬, 예컨대, C_1 알킬, C_2 알킬, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 또는 C_6 알킬이다.

[0371] 소정의 실시형태에서, R^3과 R^4는 이들이 부착되는 원자와 함께 조합되어 3-6원 사이클로알킬, 예컨대, 3, 4, 5 또는 6-원 사이클로알킬을 형성한다.

[0372] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$,

$-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0373] 몇몇 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, $-C(O)R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$으로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 3-8원 사이클로알킬은 독립적으로 -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴로 선택적으로 치환된다.

[0374] 몇몇 실시형태에서, 임의의 2개의 인접한 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9는 3-14원 융합 고리, 또는 a 3-10원 융합 고리, 또는 a 3-6원 융합 고리를 형성한다. 달리 기술하면, 몇몇 실시형태에서, A는 18개 이하의 고리 원자, 14개 이하의 고리 원자, 또는 10개 이하의 고리 원자를 함유하는 융합된 이환식기이다. 융합 고리는 3-8원 사이클로알킬, 4-8원 사이클로알켄일, 3-14원 헤테로사이클릴 또는 3-8원 헤테로아릴일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이환식 고리는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^{10}$, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$, $-S(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{10}$, $-NR^{10}S(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(O)R^{11}$, 3-14원 헤테로사이클릴, 6-10원 아릴 또는 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0375] 몇몇 실시형태에서, R^{10}, R^{11} 및 R^{12}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬, 3-14원 헤테로사이클릴, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, 할로겐, $-NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$ 및 -CN으로부터 선택된다.

[0376] 몇몇 실시형태에서, R^{13} 및 R^{14}는 각 경우에 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, 4-8원 사이클로알켄일, C_{2-6} 알킨일, 3-8원 사이클로알킬 및 3-14원 헤테로사이클릴은 독립적으로 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ 또는 -CN으로 선택적으로 치환된다.

[0377] 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1 내지 3개는 CF_3이다. 소정의 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1 내지 3개는 CHF_2이다.

[0378] 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 할로겐 또는 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 플루오린 및 -OH로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

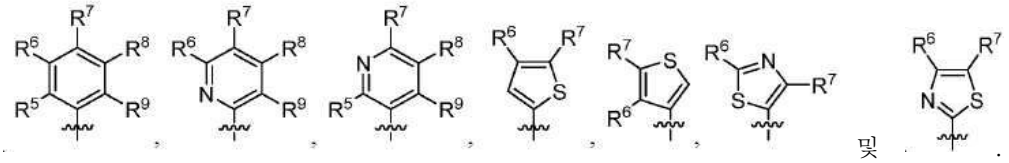
[0379] 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 할로겐이고, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는

할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 플루오린이고, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1 내지 3개는 플루오린으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

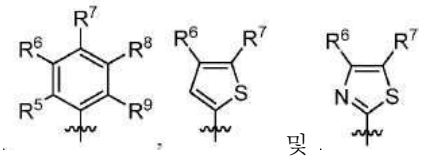
[0380] 소정의 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1 내지 3개는 $-NH_2$이다.

[0381] 소정의 실시형태에서, R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1개는 $-NH_2$이고; 그리고 R_5, R_6, R_7, R_8 및 R_9 중 1개는 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1개는 $-NH_2$이고; 그리고 R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1개는 CF_3이다.

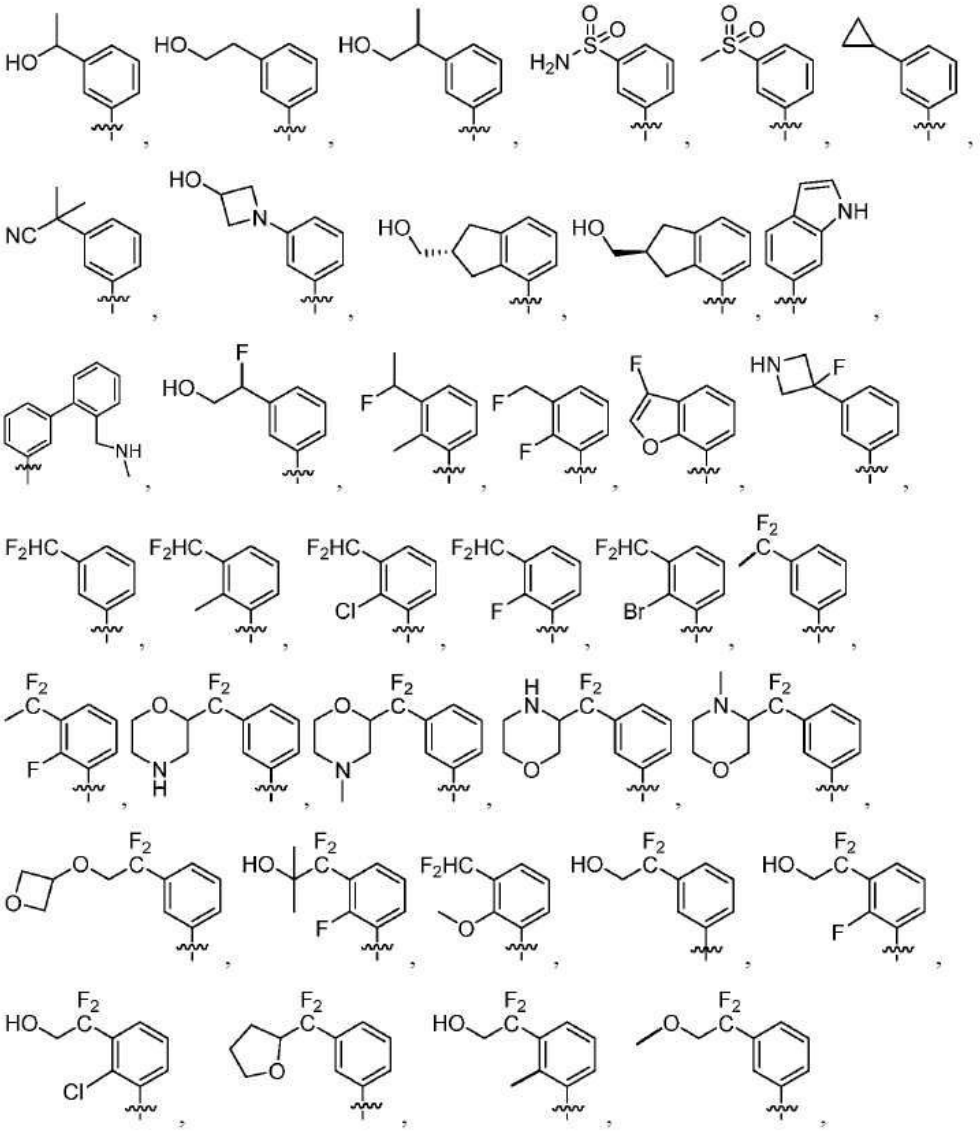
[0382] 몇몇 실시형태에서, A는 하기 중에서 선택된다:

[0383] 

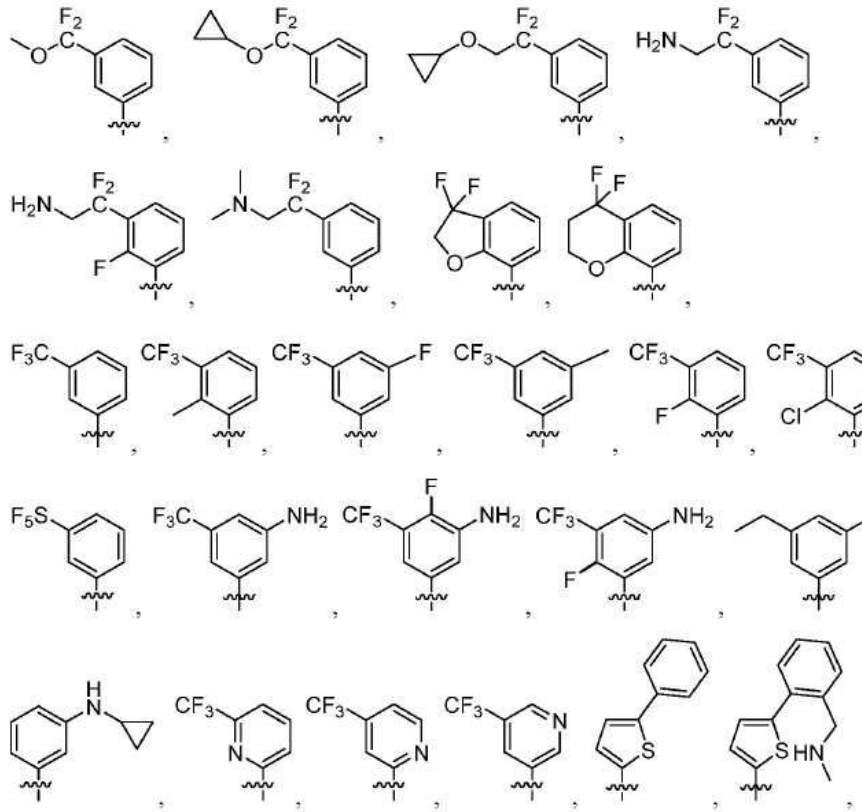
[0384] 몇몇 실시형태에서, A는 하기 중에서 선택된다:

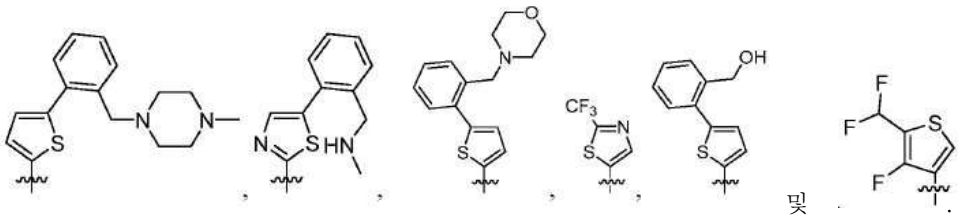
[0385] 

[0386] 몇몇 실시형태에서, A는 하기 중에서 선택된다:

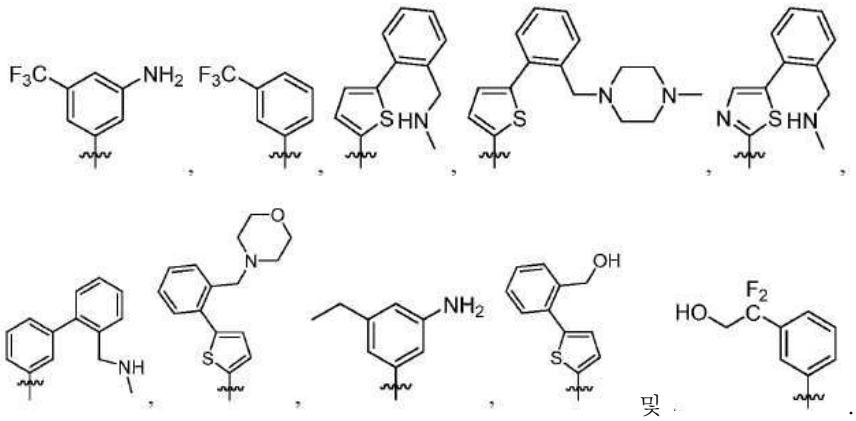


[0387]

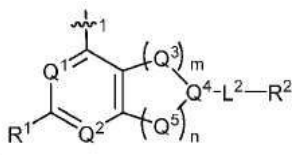
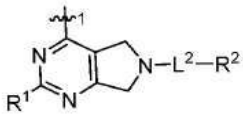
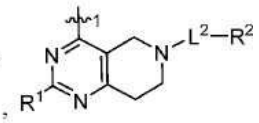
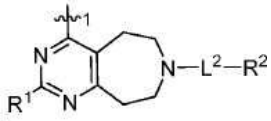
[0388] 

[0389] 

[0390] 몇몇 실시형태에서, A는 하기 중에서 선택된다:

[0391] 

[0392] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I-a) 또는 (V-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 호변이성질체는 하기 특징 중 1, 2, 3개 이상을 갖는다:

[0393] a)  는 ,  및  로

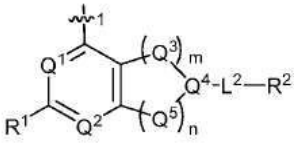
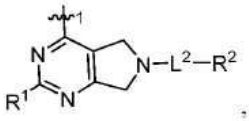
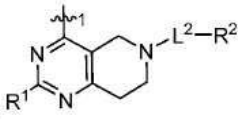
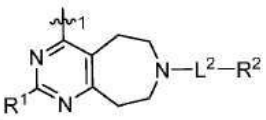
이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 1은 질소 원자에 대한 A 고리의 연결점이고;

[0394] b) R^3은 H이고 R^4는 C_{1-6} 알킬이고;

[0395] c) L^2는 결합 또는 -C(O)-이고;

[0396] d) R^2는 선택적으로 치환된(예컨대, 3-8원 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 사이클로알켄일(예컨대, 4-8원 사이클로알켄일), 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴)이다.

[0397] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (V-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체는 이하의 특징 중 1, 2, 3개 이상을 갖는다:

[0398] a)  는  ,  및 
로 이루어진 군으로부터 선택되되, 여기서 1은 질소 원자에 대한 A 고리의 연결점이고;

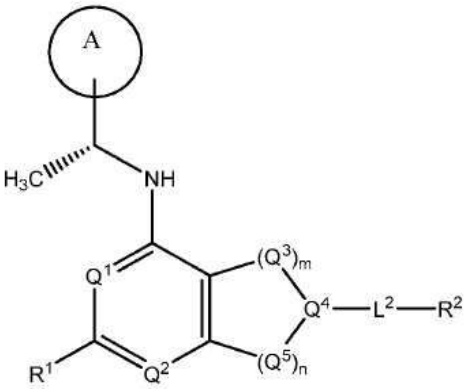
[0399] b) R^5, R^6, R^7, R^8 및 R^9 중 1 내지 3개는 C_{1-6} 알킬이되, 여기서 알킬은 1개 이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환되고;

[0400] c) R^3은 H이고 R^4는 C_{1-6} 알킬이고;

[0401] d) L^2는 결합 또는 -C(O)-이고;

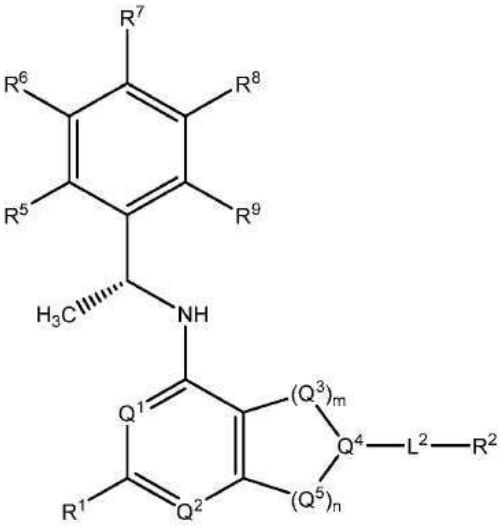
[0402] e) R^2는 선택적으로 치환된 사이클로알킬(예컨대, 3-8원 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 사이클로알켄일(예컨대, 4-8원 사이클로알켄일), 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴(예컨대, 3-14원 헤테로사이클릴)이다.

[0403] 본 개시내용은 하기 화학식 (I-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0404] 

[0405] 식 중, A, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, R^1, R^2, m 및 n은 위에서 정의된 바와 같다.

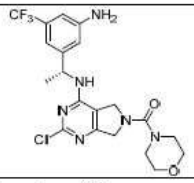
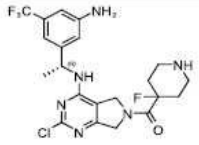
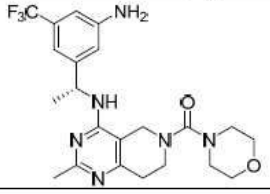
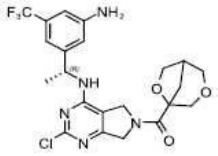
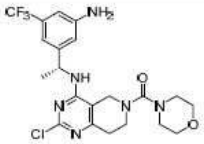
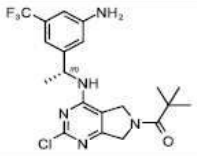
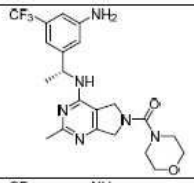
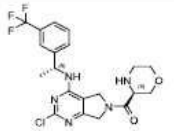
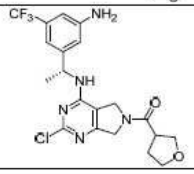
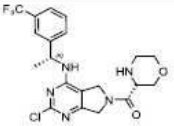
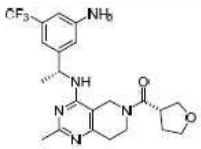
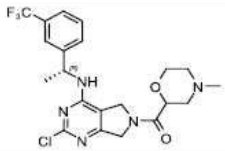
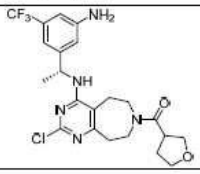
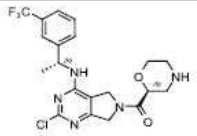
[0406] 본 개시내용은 하기 화학식 (V-a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 제공한다:

[0407] 

[0408] 식 중, L^2, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m 및 n은 위에서 정의된 바와 같다.

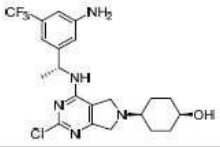
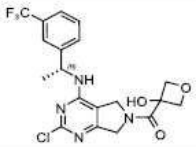
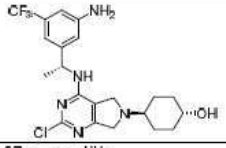
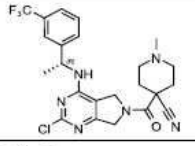
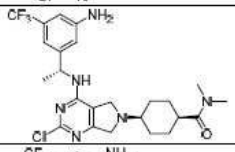
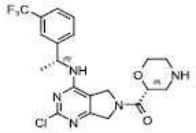
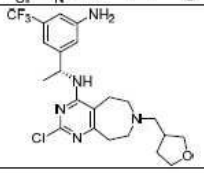
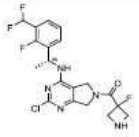
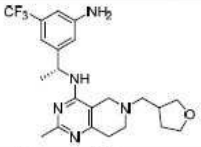
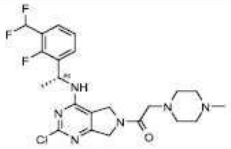
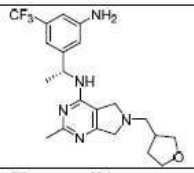
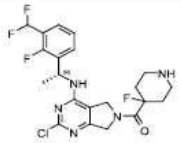
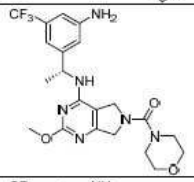
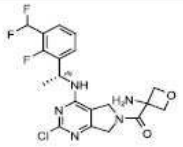
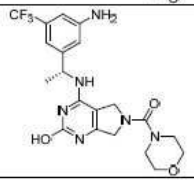
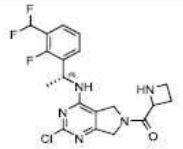
[0409] 본 개시내용은, 표 A의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다:

[0410] 표 A.

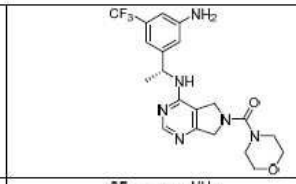
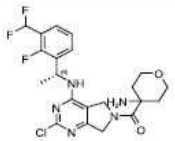
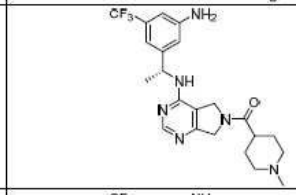
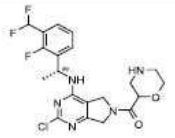
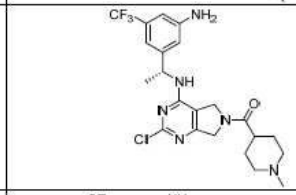
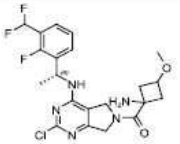
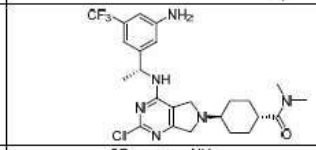
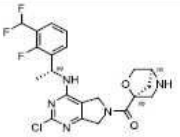
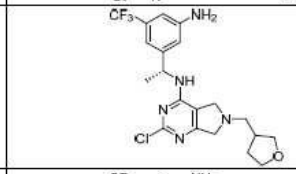
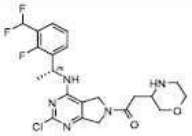
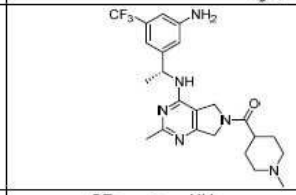
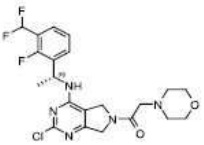
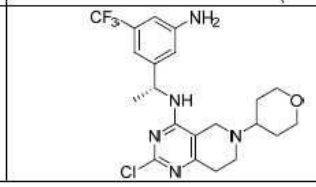
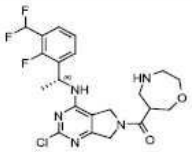
실시예 #	구조	실시예 #	구조
실시예 1.		실시예 272.	
실시예 2.		실시예 273.	
실시예 3.		실시예 274.	
실시예 4.		실시예 275.	
실시예 5.		실시예 276.	
실시예 6.		실시예 277.	
실시예 7.		실시예 278.	

[0411]

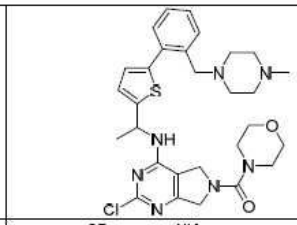
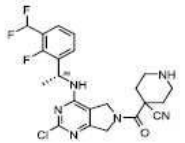
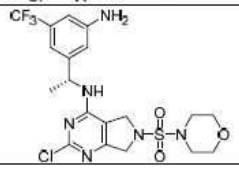
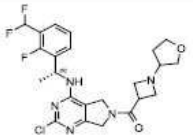
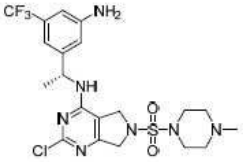
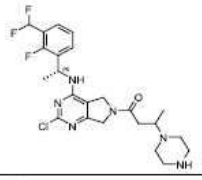
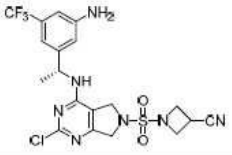
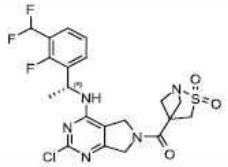
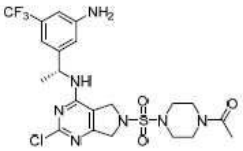
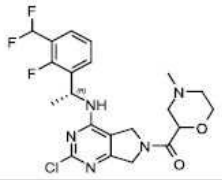
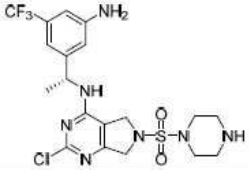
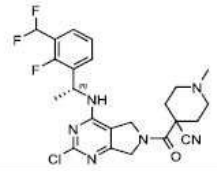
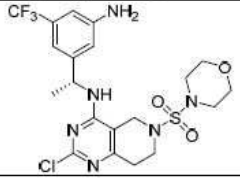
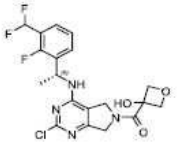
[0412]

실시예 8.		실시예 279.	
실시예 9.		실시예 280.	
실시예 10.		실시예 281.	
실시예 11.		실시예 282.	
실시예 12.		실시예 283.	
실시예 13.		실시예 284.	
실시예 14.		실시예 285.	
실시예 15.		실시예 286.	

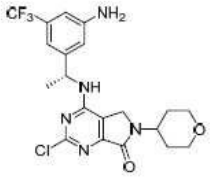
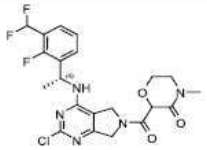
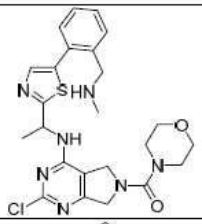
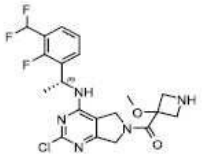
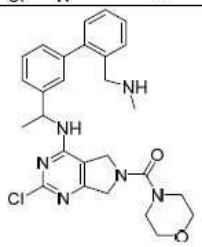
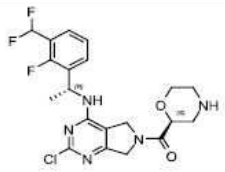
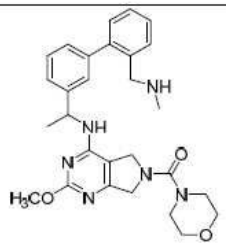
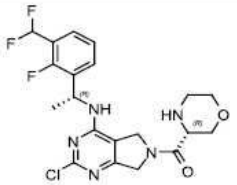
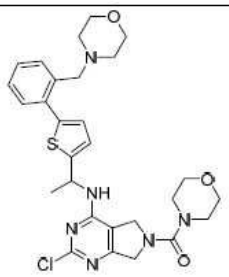
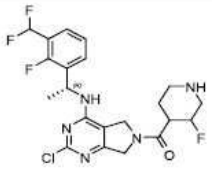
[0413]

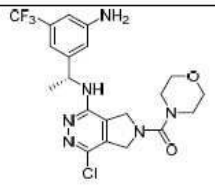
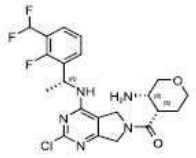
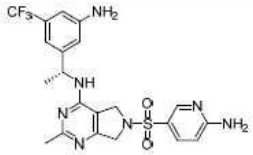
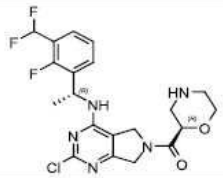
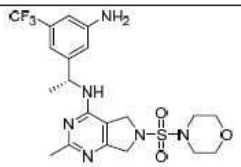
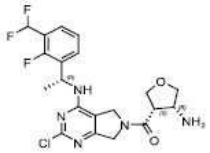
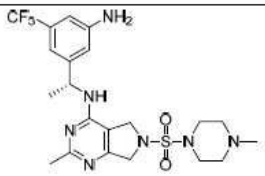
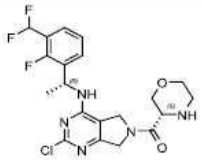
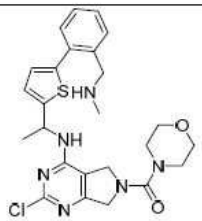
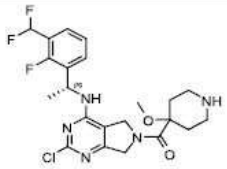
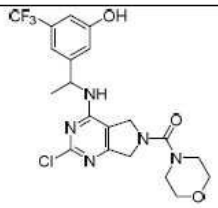
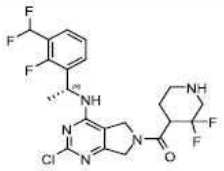
실시예 16.		실시예 287.	
실시예 17.		실시예 288.	
실시예 18.		실시예 289.	
실시예 19.		실시예 290.	
실시예 20.		실시예 291.	
실시예 21.		실시예 292.	
실시예 22.		실시예 293.	

[0414]

실시예 23.		실시예 294.	
실시예 24.		실시예 295.	
실시예 25.		실시예 296.	
실시예 26.		실시예 297.	
실시예 27.		실시예 298.	
실시예 28.		실시예 299.	
실시예 29.		실시예 300.	

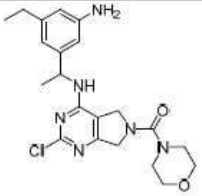
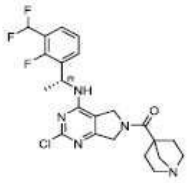
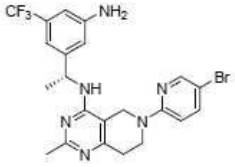
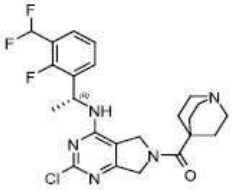
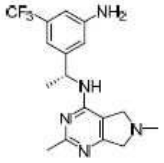
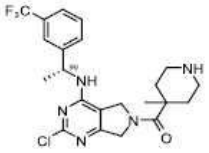
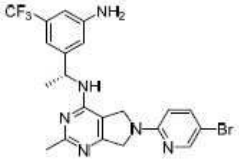
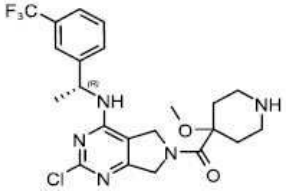
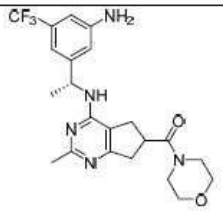
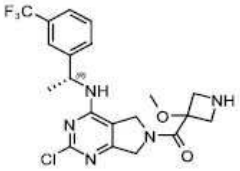
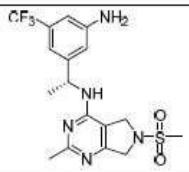
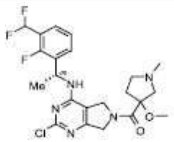
[0415]

실시예 30.		실시예 301.	
실시예 31.		실시예 302.	
실시예 32.		실시예 303.	
실시예 33.		실시예 304.	
실시예 34.		실시예 305.	

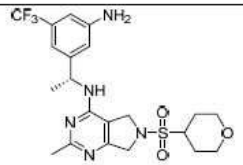
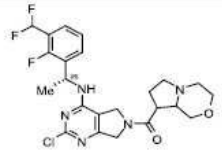
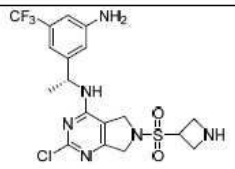
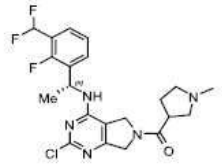
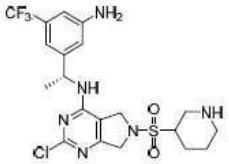
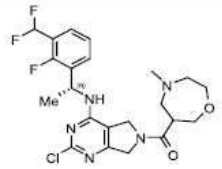
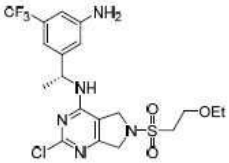
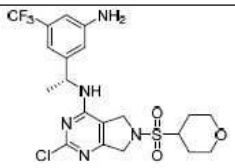
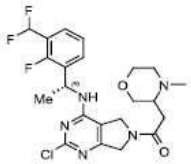
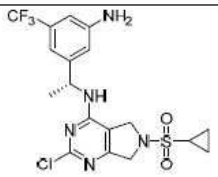
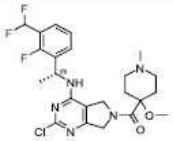
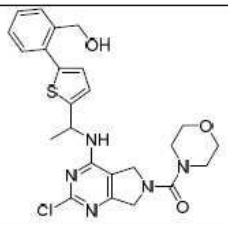
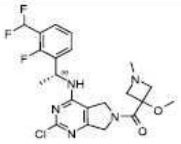
실시예 35.		실시예 306.	
실시예 36.		실시예 307.	
실시예 37.		실시예 308.	
실시예 38.		실시예 309.	
실시예 39.		실시예 310.	
실시예 40.		실시예 311.	

[0416]

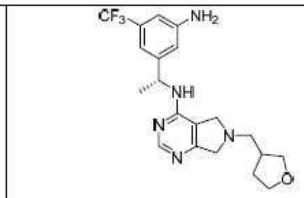
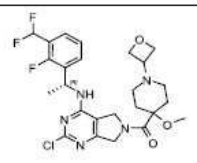
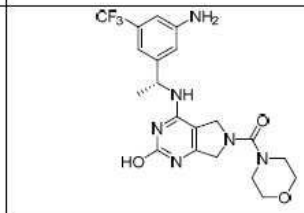
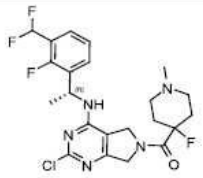
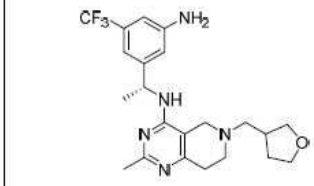
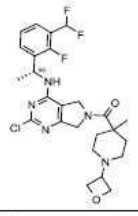
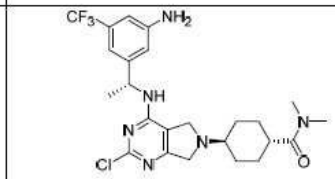
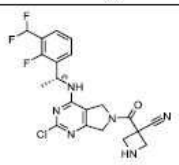
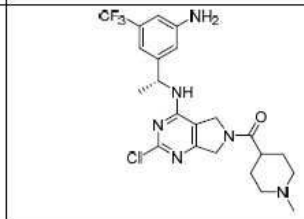
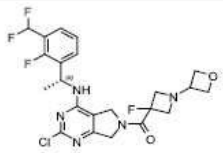
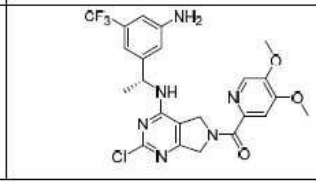
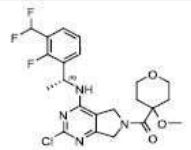
[0417]

실시예 41.		실시예 312.	
실시예 42.		실시예 313.	
실시예 43.		실시예 314.	
실시예 44.		실시예 315.	
실시예 45.		실시예 316.	
실시예 46.		실시예 317.	

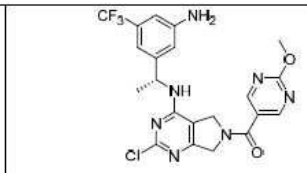
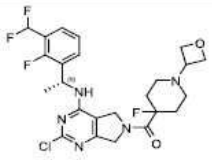
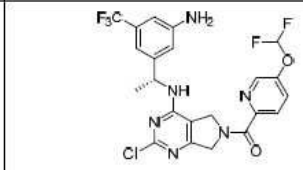
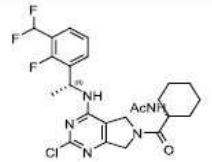
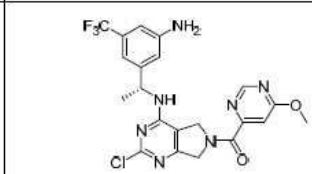
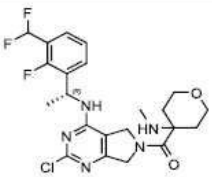
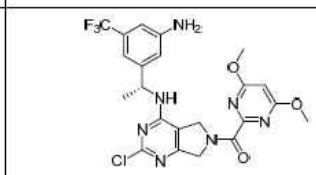
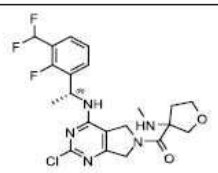
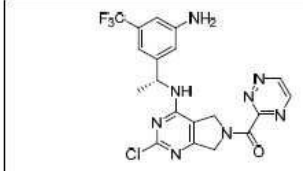
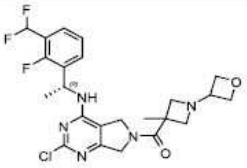
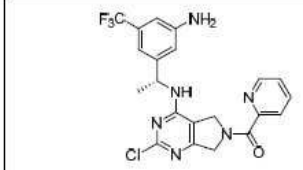
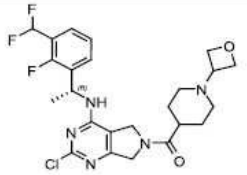
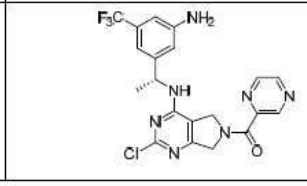
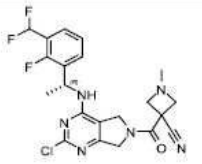
[0418]

실시예 47.		실시예 318.	
실시예 48., 166.		실시예 319.	
실시예 49.		실시예 320.	
실시예 50.		실시예 321.	
실시예 51.		실시예 322.	
실시예 52.		실시예 323.	
실시예 53.		실시예 324.	

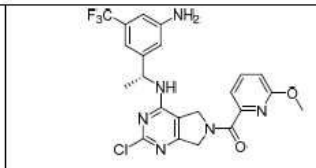
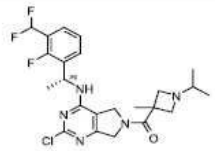
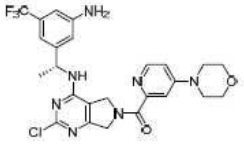
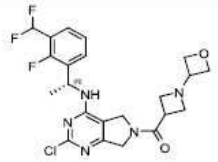
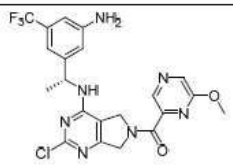
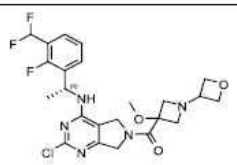
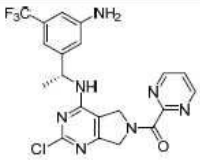
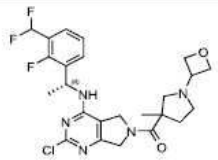
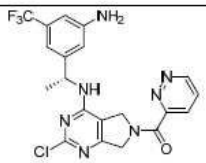
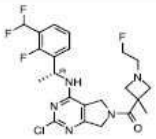
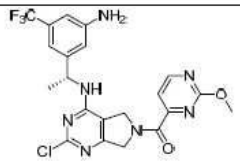
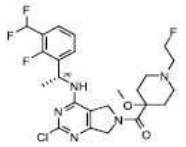
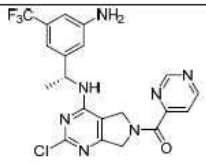
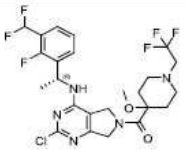
[0419]

실시예 54., 110.		실시예 325.	
실시예 55.		실시예 326.	
실시예 56.		실시예 327.	
실시예 57.		실시예 328.	
실시예 58.		실시예 329.	
실시예 59.		실시예 330.	

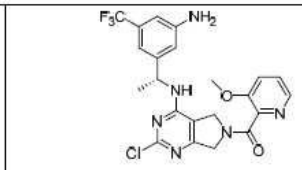
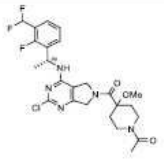
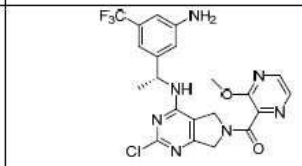
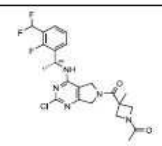
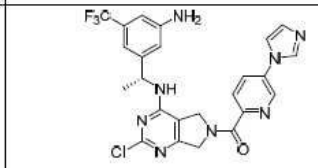
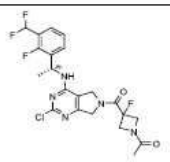
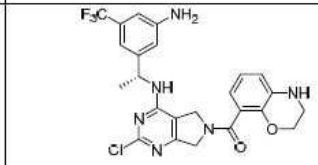
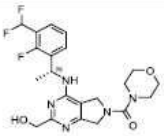
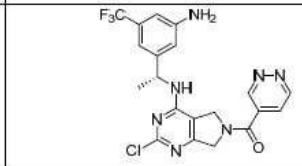
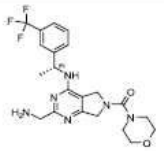
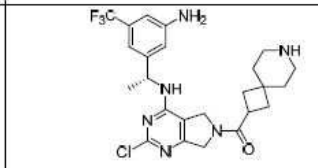
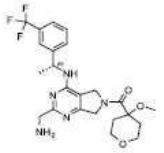
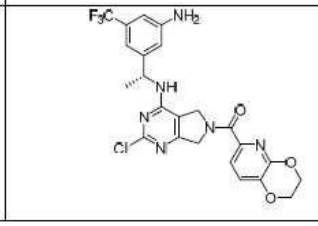
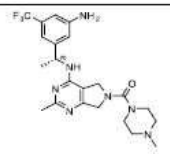
[0420]

실시예 60.		실시예 331.	
실시예 61.		실시예 332.	
실시예 62.		실시예 333.	
실시예 63.		실시예 334.	
실시예 64.		실시예 335.	
실시예 65.		실시예 336.	
실시예 66.		실시예 337.	

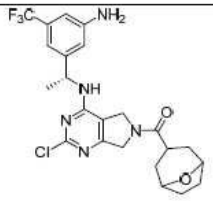
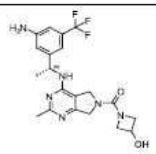
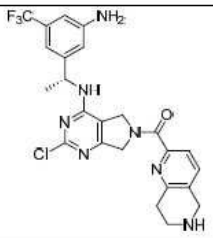
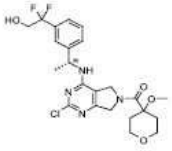
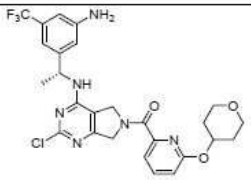
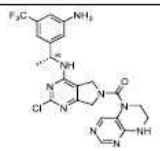
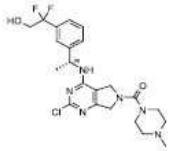
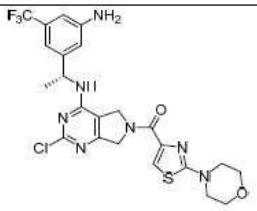
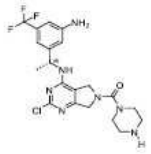
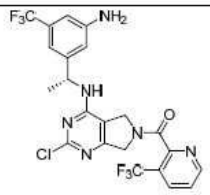
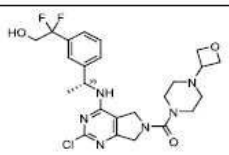
[0421]

실시예 67.		실시예 338.	
실시예 68.		실시예 339.	
실시예 69.		실시예 340.	
실시예 70.		실시예 341.	
실시예 71.		실시예 342.	
실시예 72.		실시예 343.	
실시예 73.		실시예 344.	

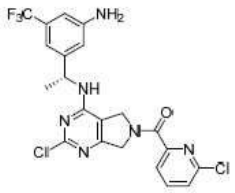
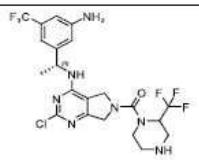
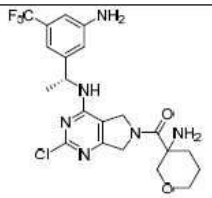
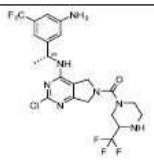
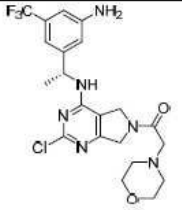
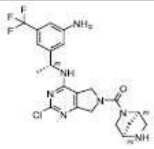
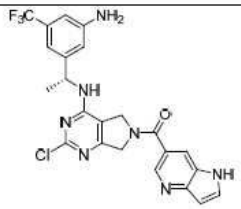
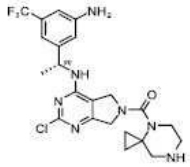
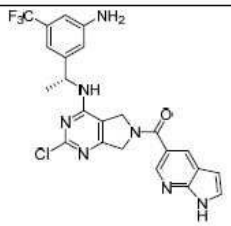
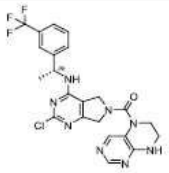
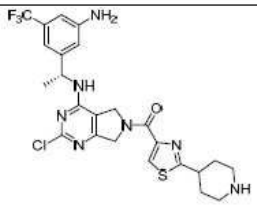
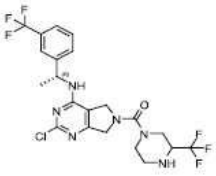
[0422]

실시예 74.		실시예 345.	
실시예 75.		실시예 346.	
실시예 76.		실시예 347.	
실시예 77.		실시예 348.	
실시예 78.		실시예 349.	
실시예 79.		실시예 350.	
실시예 80.		실시예 351.	

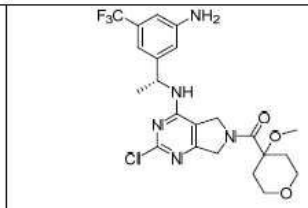
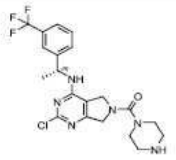
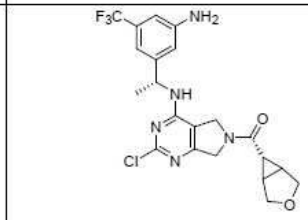
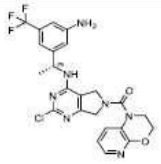
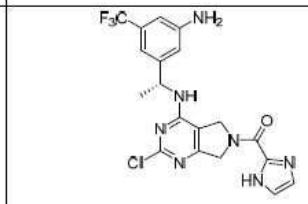
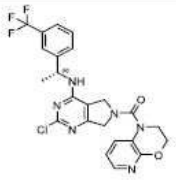
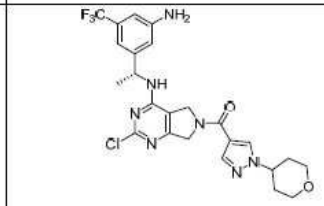
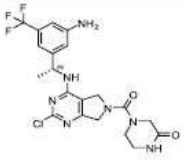
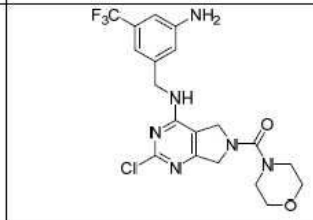
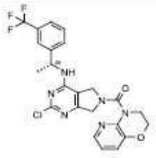
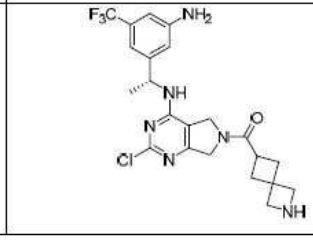
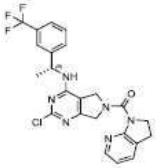
[0423]

실시예 81.		실시예 352.	
실시예 82.		실시예 353.	
실시예 83.		실시예 354.	
실시예 84.		실시예 355.	
실시예 85.		실시예 356.	
실시예 86.		실시예 357.	

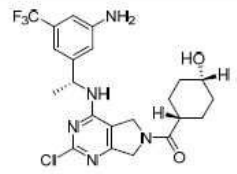
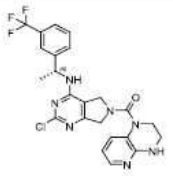
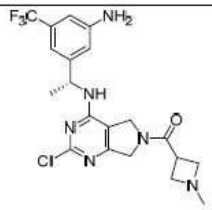
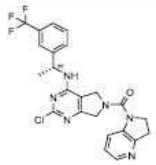
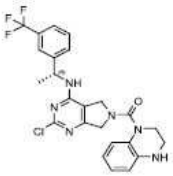
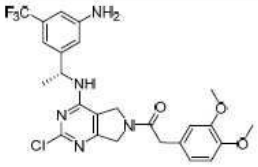
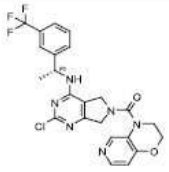
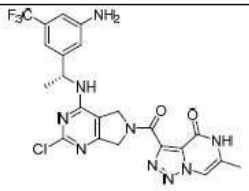
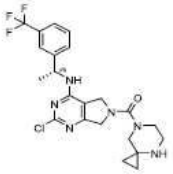
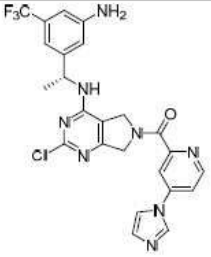
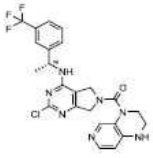
[0424]

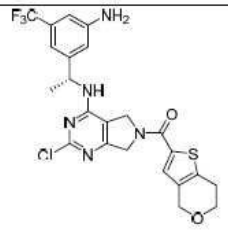
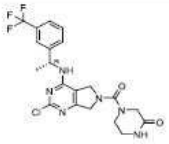
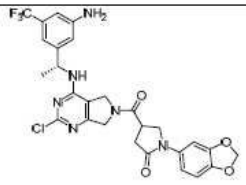
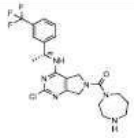
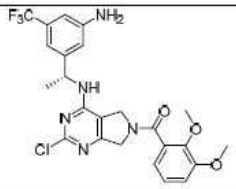
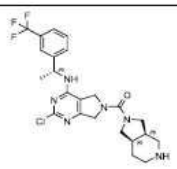
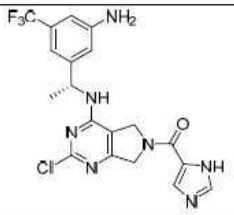
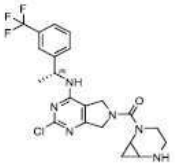
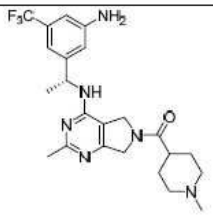
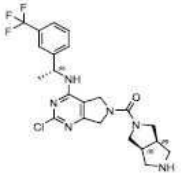
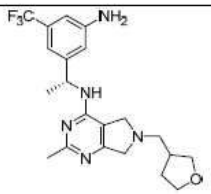
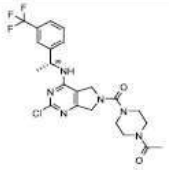
실시예 87.		실시예 358.	
실시예 88.		실시예 359.	
실시예 89.		실시예 360.	
실시예 90.		실시예 361.	
실시예 91.		실시예 362.	
실시예 92.		실시예 363.	

[0425]

실시예 93.		실시예 364.	
실시예 94.		실시예 365.	
실시예 95.		실시예 366.	
실시예 96.		실시예 367.	
실시예 97.		실시예 368.	
실시예 98.		실시예 369.	

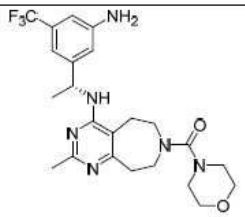
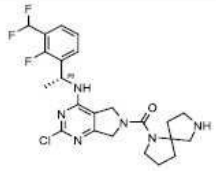
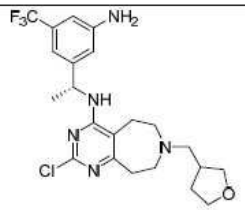
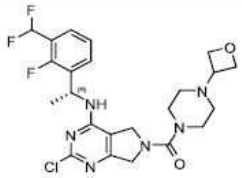
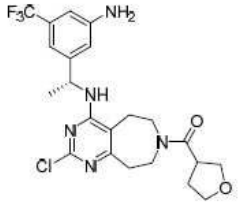
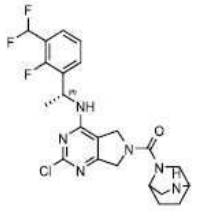
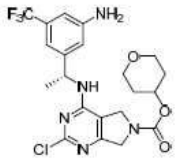
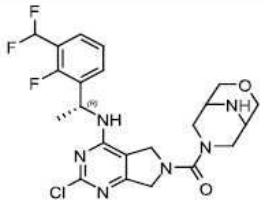
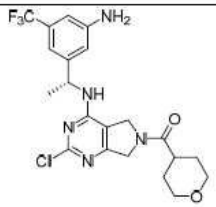
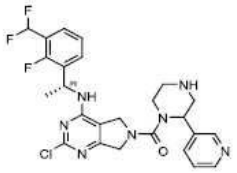
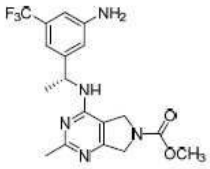
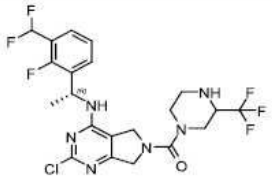
[0426]

실시예 99.		실시예 370.	
실시예 100.		실시예 371.	
실시예 101.		실시예 372.	
실시예 102.		실시예 373.	
실시예 103.		실시예 374.	
실시예 104.		실시예 375.	

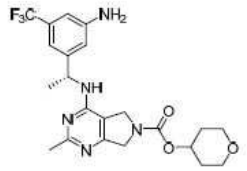
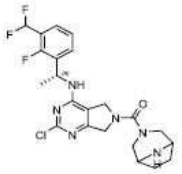
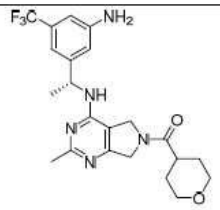
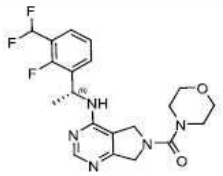
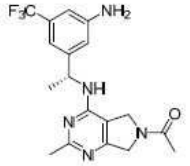
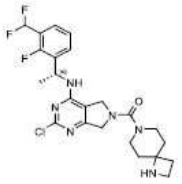
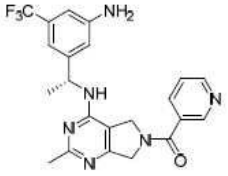
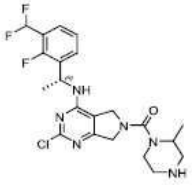
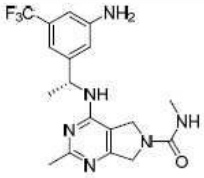
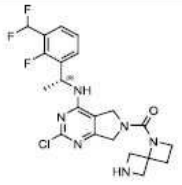
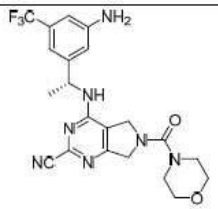
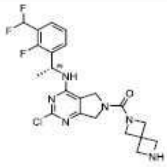
실시예 105.		실시예 376.	
실시예 106.		실시예 377.	
실시예 107.		실시예 378.	
실시예 108.		실시예 379.	
실시예 109.		실시예 380.	
실시예 111.		실시예 381.	

[0427]

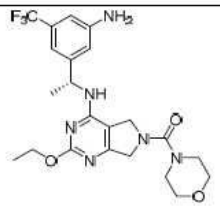
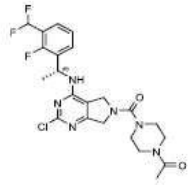
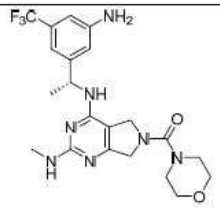
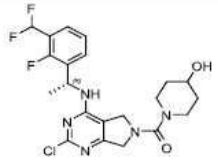
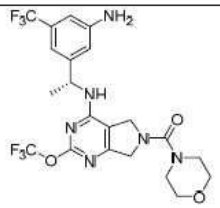
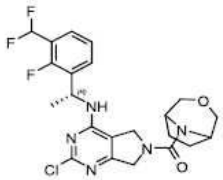
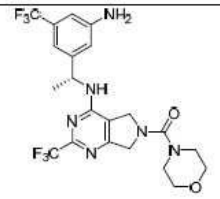
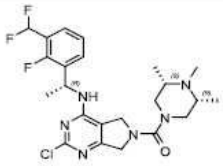
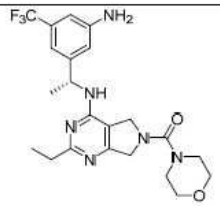
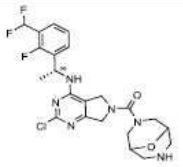
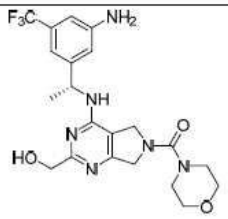
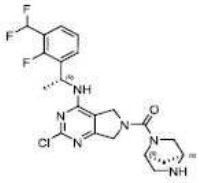
[0428]

실시예 112.		실시예 382.	
실시예 113.		실시예 383.	
실시예 114.		실시예 384.	
실시예 115.		실시예 385.	
실시예 116.		실시예 386.	
실시예 117.		실시예 387.	

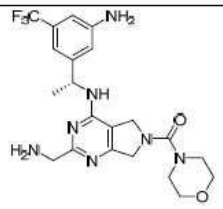
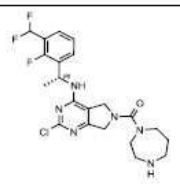
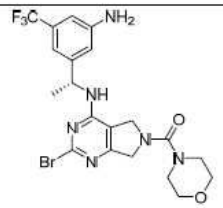
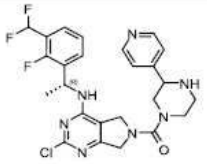
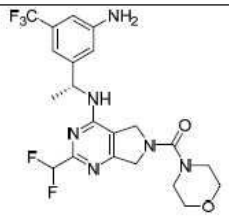
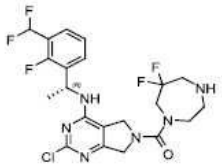
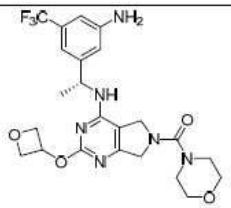
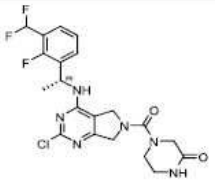
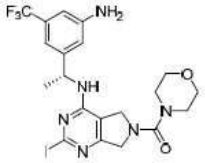
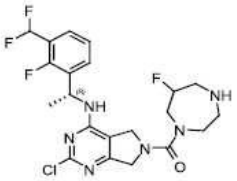
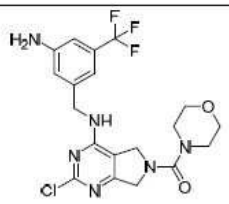
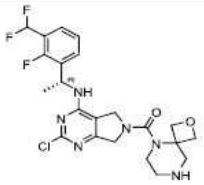
[0429]

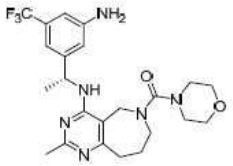
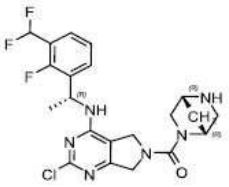
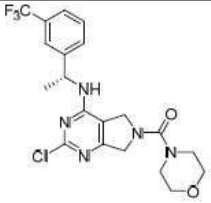
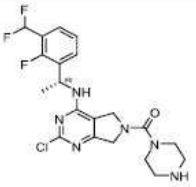
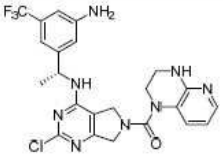
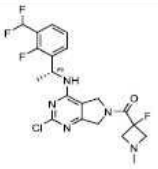
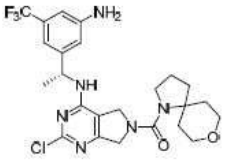
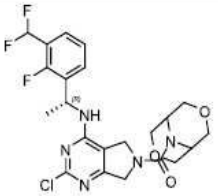
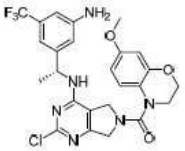
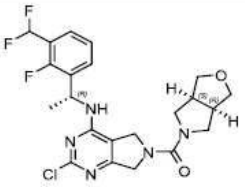
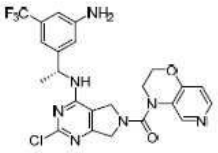
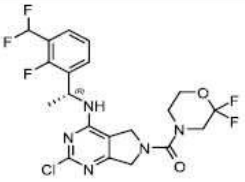
실시예 118.		실시예 388.	
실시예 119.		실시예 389.	
실시예 120.		실시예 390.	
실시예 121.		실시예 391.	
실시예 122.		실시예 392.	
실시예 123.		실시예 393.	

[0430]

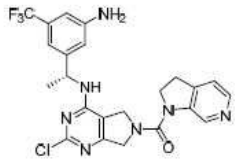
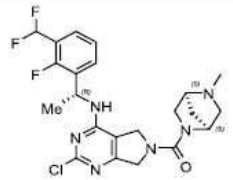
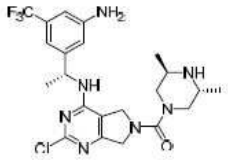
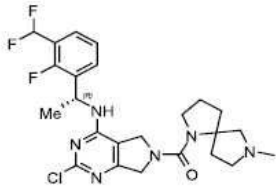
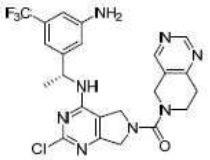
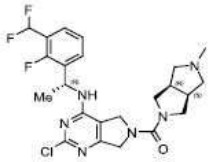
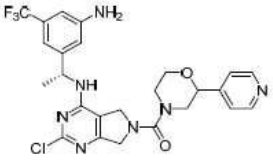
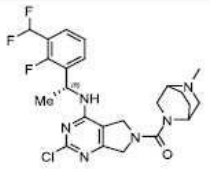
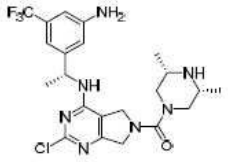
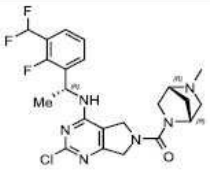
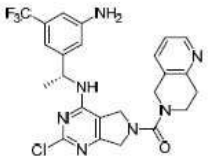
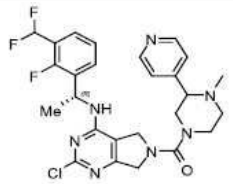
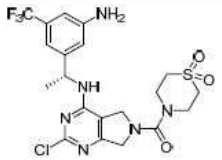
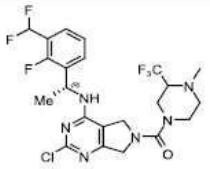
실시예 124.		실시예 394.	
실시예 125.		실시예 395.	
실시예 126.		실시예 396.	
실시예 127.		실시예 397.	
실시예 128.		실시예 398.	
실시예 129.		실시예 399.	

[0431]

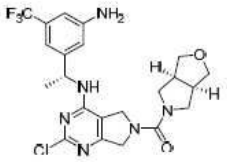
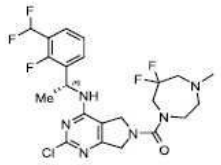
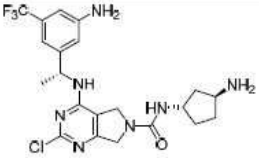
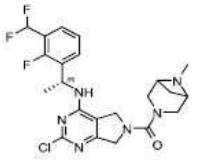
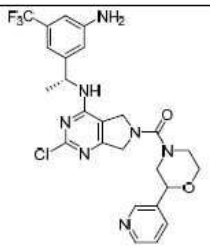
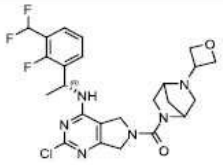
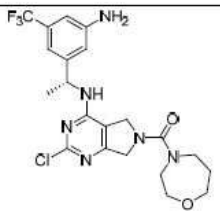
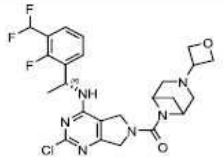
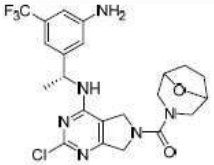
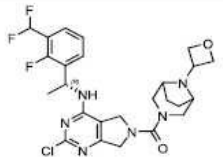
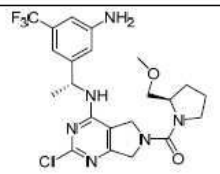
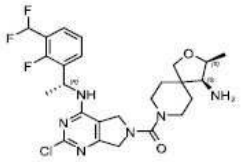
실시예 130.		실시예 400.	
실시예 131.		실시예 401.	
실시예 132.		실시예 402.	
실시예 133.		실시예 403.	
실시예 134.		실시예 404.	
실시예 135.		실시예 405.	

실시예 136.		실시예 406.	
실시예 137.		실시예 407.	
실시예 138.		실시예 408.	
실시예 139.		실시예 409.	
실시예 140.		실시예 410.	
실시예 141.		실시예 411.	

[0432]

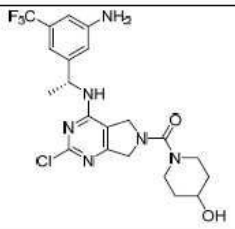
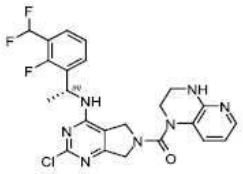
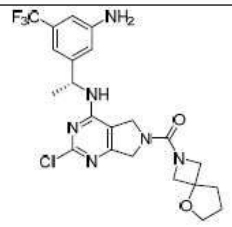
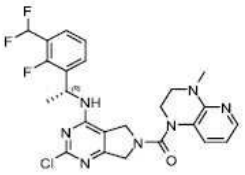
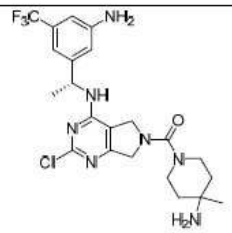
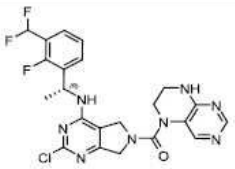
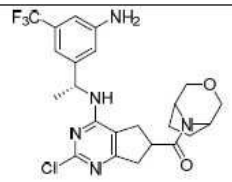
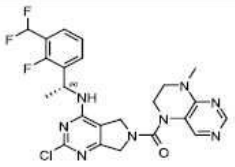
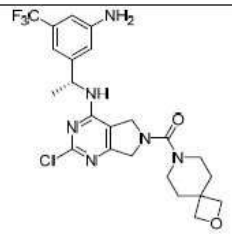
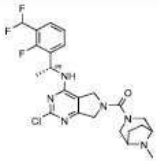
실시예 142.		실시예 412.	
실시예 143.		실시예 413.	
실시예 144.		실시예 414.	
실시예 145.		실시예 415.	
실시예 146.		실시예 416.	
실시예 147.		실시예 417.	
실시예 148.		실시예 418.	

[0433]

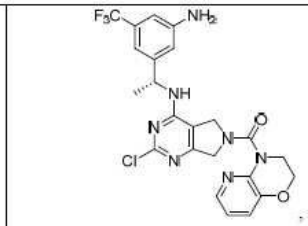
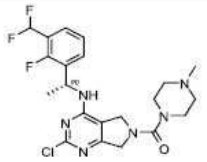
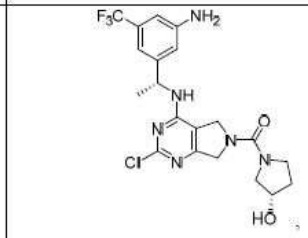
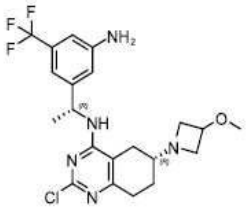
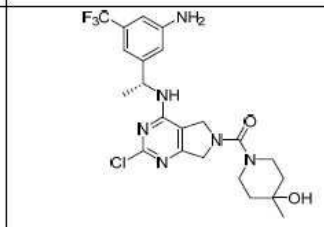
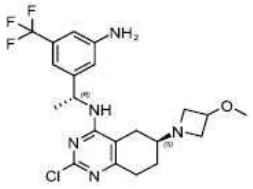
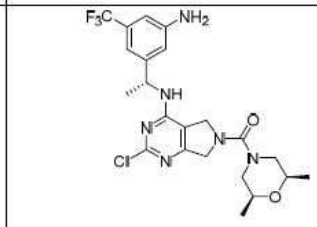
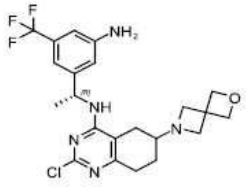
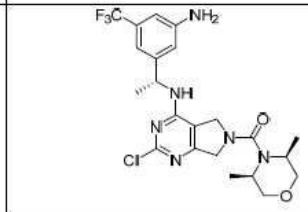
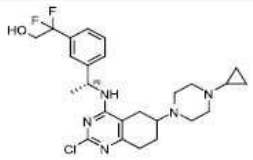
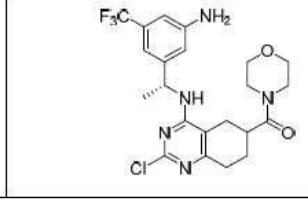
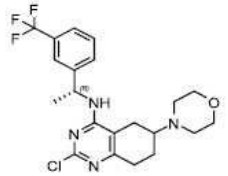
실시예 149.		실시예 419.	
실시예 150.		실시예 420.	
실시예 151.		실시예 421.	
실시예 152.		실시예 422.	
실시예 153.		실시예 423.	
실시예 154.		실시예 424.	

[0434]

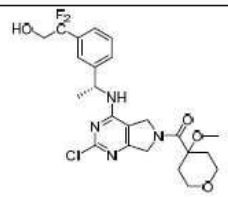
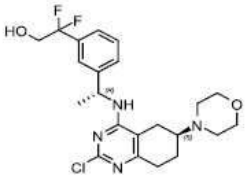
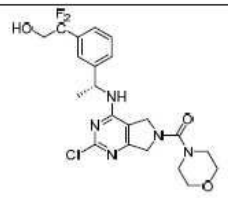
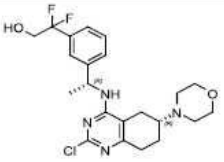
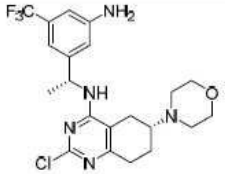
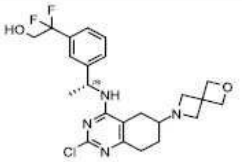
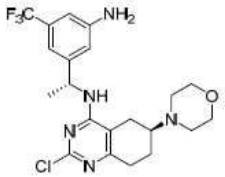
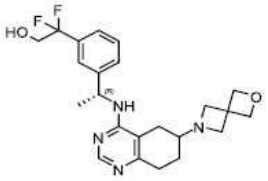
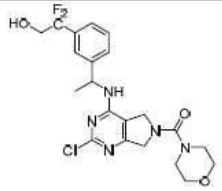
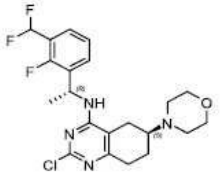
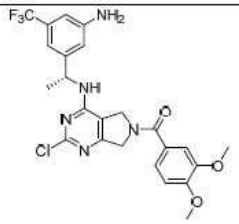
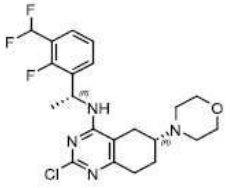
[0435]

실시예 155.		실시예 425.	
실시예 156.		실시예 426.	
실시예 157.		실시예 427.	
실시예 158.		실시예 428.	
실시예 159.		실시예 429.	

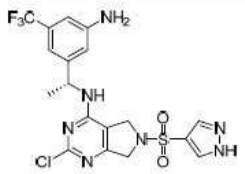
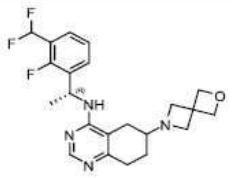
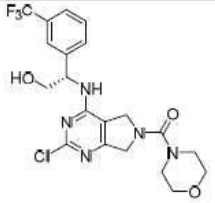
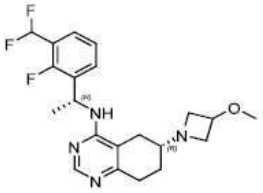
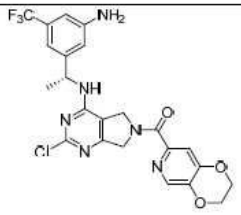
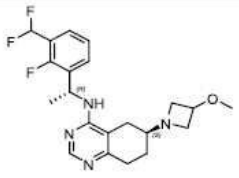
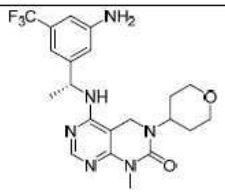
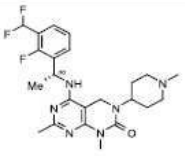
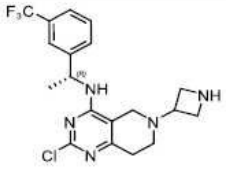
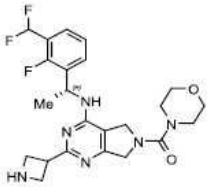
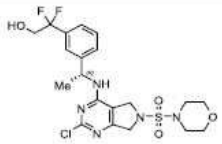
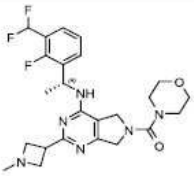
[0436]

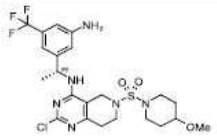
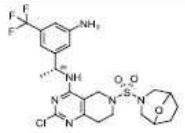
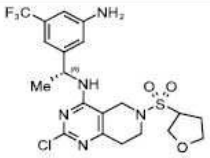
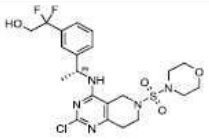
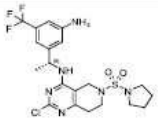
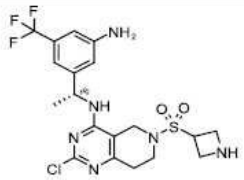
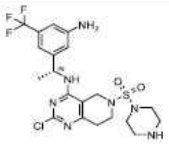
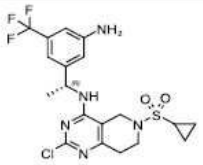
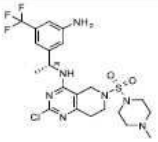
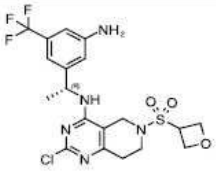
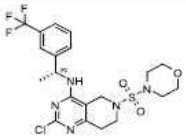
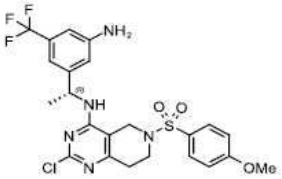
실시예 160.		실시예 430.	
실시예 161.		실시예 431.	
실시예 162.		실시예 432.	
실시예 163.		실시예 433.	
실시예 164.		실시예 434.	
실시예 165.		실시예 435.	

[0437]

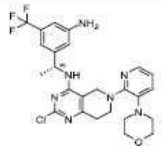
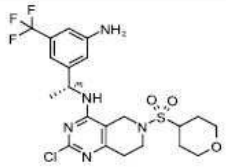
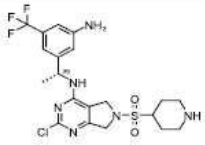
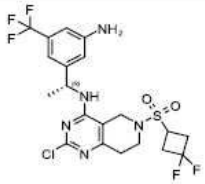
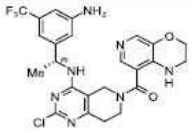
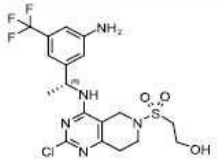
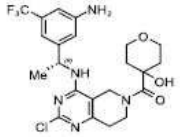
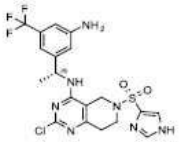
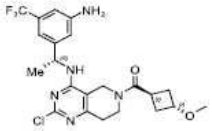
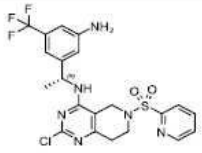
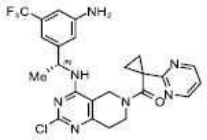
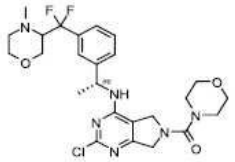
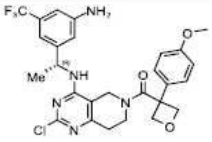
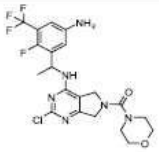
실시예 167.		실시예 436.	
실시예 168.		실시예 437.	
실시예 169.		실시예 438.	
실시예 170.		실시예 439.	
실시예 171.		실시예 440.	
실시예 172.		실시예 441.	

[0438]

실시예 173.		실시예 442.	
실시예 174.		실시예 443.	
실시예 175.		실시예 444.	
실시예 176.		실시예 445.	
실시예 177.		실시예 446.	
실시예 178.		실시예 447.	

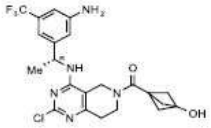
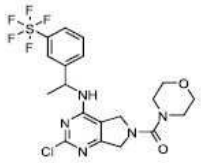
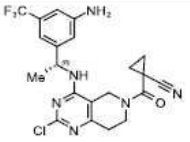
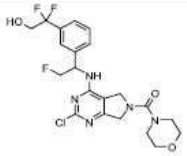
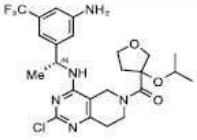
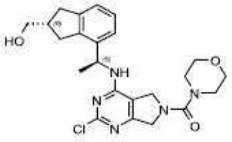
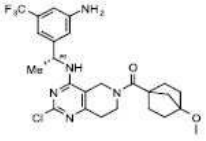
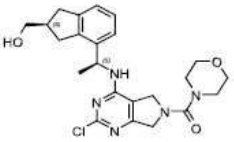
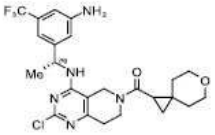
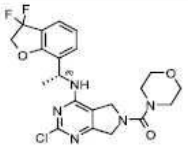
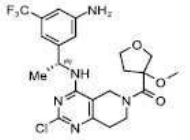
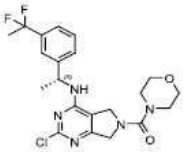
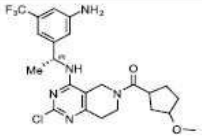
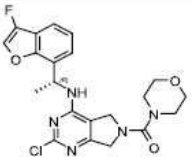
실시예 179.		실시예 448.	
실시예 180.		실시예 449.	
실시예 181.		실시예 450.	
실시예 182.		실시예 451.	
실시예 183.		실시예 452.	
실시예 184.		실시예 453.	
실시예 185.		실시예 454.	

[0439]

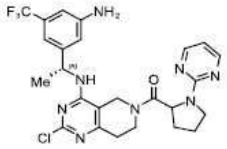
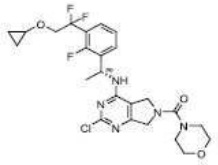
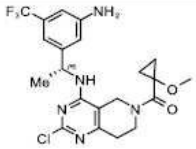
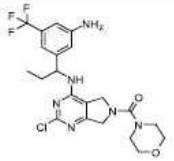
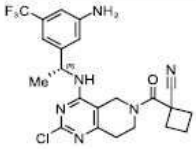
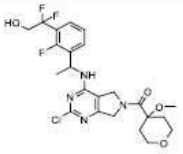
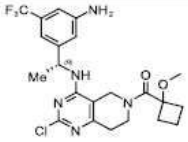
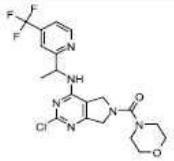
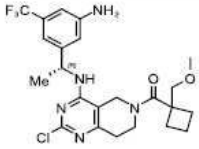
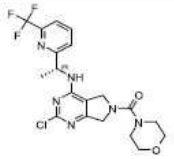
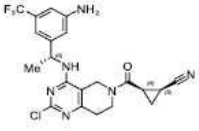
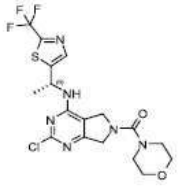
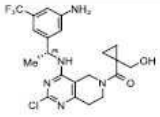
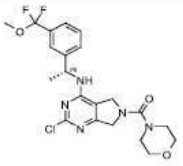
실시예 186.		실시예 455.	
실시예 187.		실시예 456.	
실시예 188.		실시예 457.	
실시예 189.		실시예 458.	
실시예 190.		실시예 459.	
실시예 191.		실시예 460.	
실시예 192.		실시예 461.	

[0440]

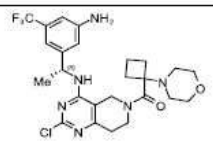
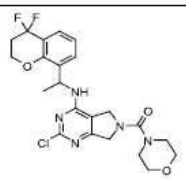
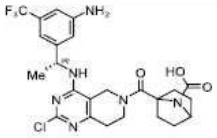
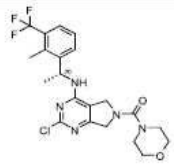
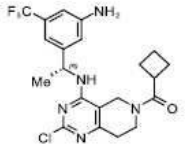
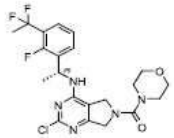
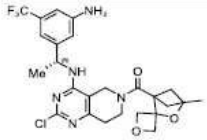
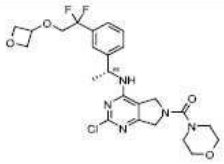
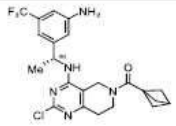
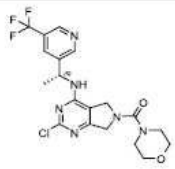
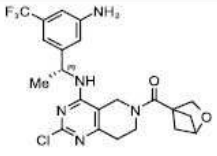
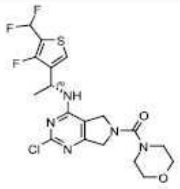
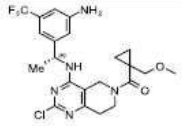
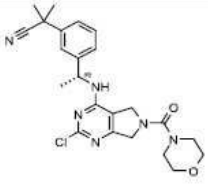
[0441]

실시예 193.		실시예 462.	
실시예 194.		실시예 463.	
실시예 195.		실시예 464.	
실시예 196.		실시예 465.	
실시예 197.		실시예 466.	
실시예 198.		실시예 467.	
실시예 199.		실시예 468.	

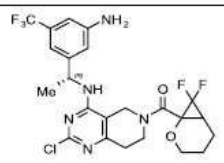
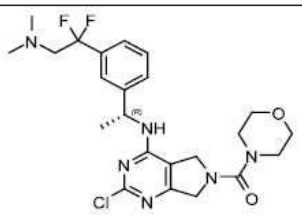
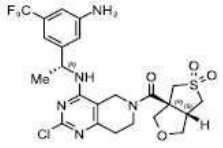
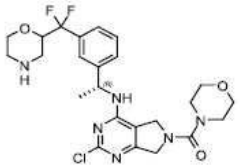
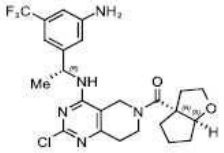
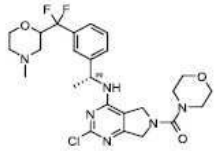
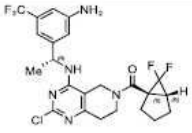
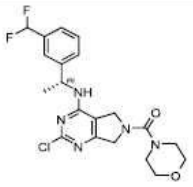
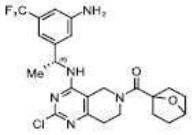
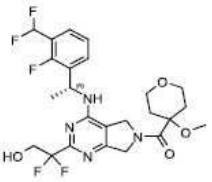
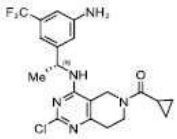
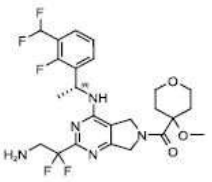
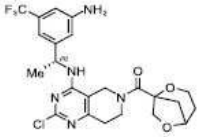
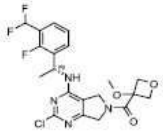
[0442]

실시예 200.		실시예 469.	
실시예 201.		실시예 470.	
실시예 202.		실시예 471.	
실시예 203.		실시예 472.	
실시예 204.		실시예 473.	
실시예 205.		실시예 474.	
실시예 206.		실시예 475.	

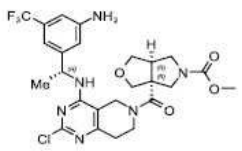
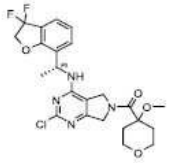
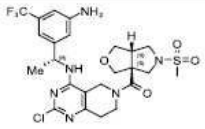
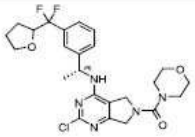
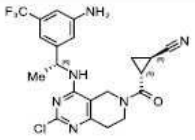
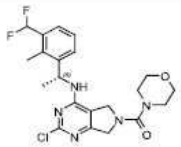
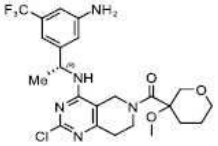
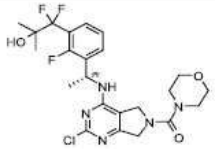
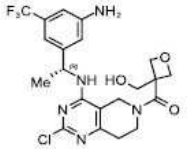
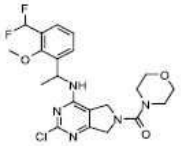
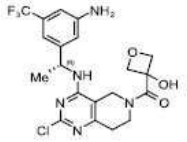
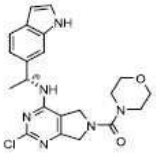
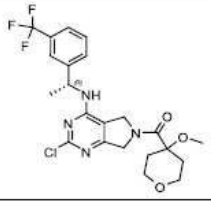
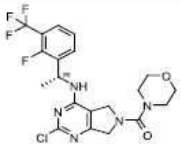
[0443]

실시예 207.		실시예 476.	
실시예 208.		실시예 477.	
실시예 209.		실시예 478.	
실시예 210.		실시예 479.	
실시예 211.		실시예 480.	
실시예 212.		실시예 481.	
실시예 213.		실시예 482.	

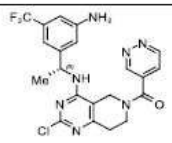
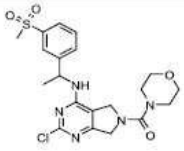
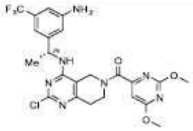
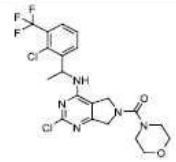
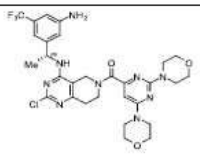
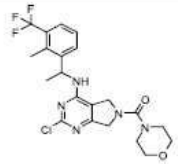
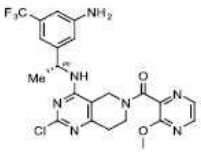
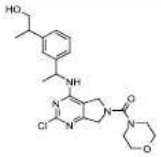
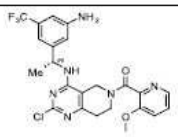
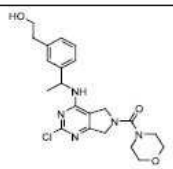
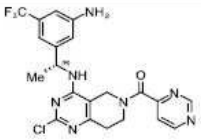
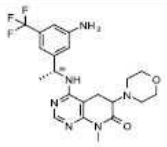
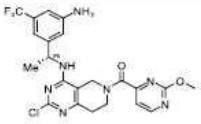
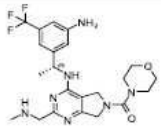
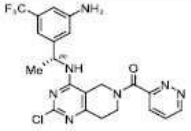
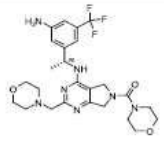
[0444]

실시예 214.		실시예 483.	
실시예 215.		실시예 484.	
실시예 216.		실시예 485.	
실시예 217.		실시예 486.	
실시예 218.		실시예 487.	
실시예 219.		실시예 488.	
실시예 220.		실시예 489.	

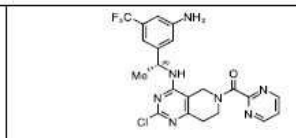
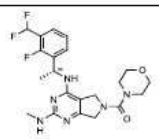
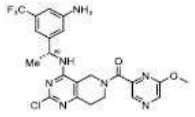
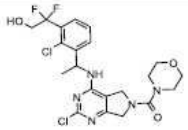
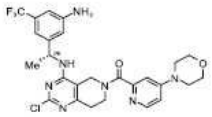
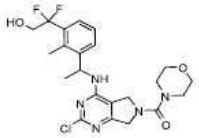
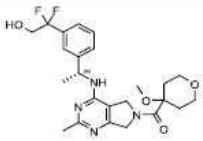
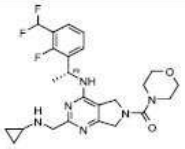
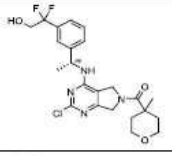
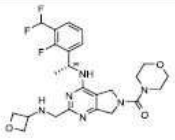
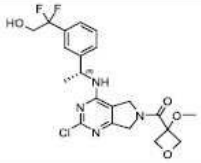
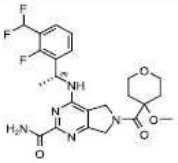
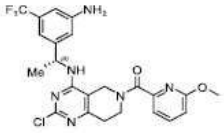
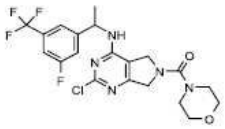
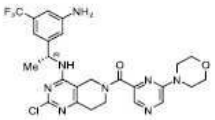
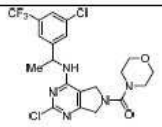
[0445]

실시예 221.		실시예 490.	
실시예 222.		실시예 491.	
실시예 223.		실시예 492.	
실시예 224.		실시예 493.	
실시예 225.		실시예 494.	
실시예 226.		실시예 495.	
실시예 227.		실시예 496.	

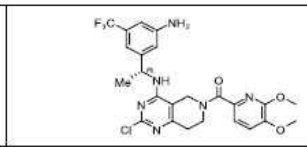
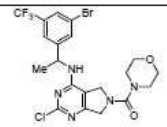
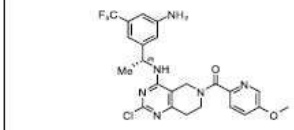
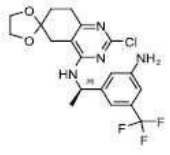
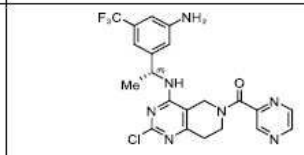
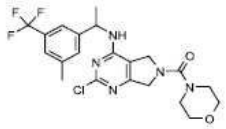
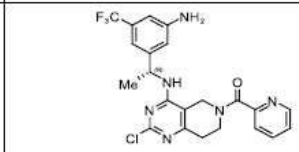
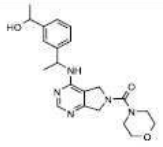
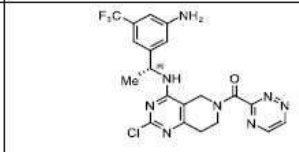
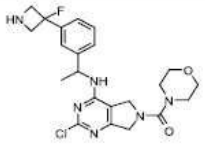
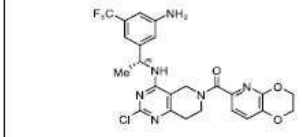
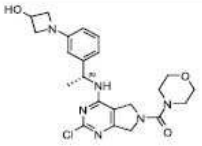
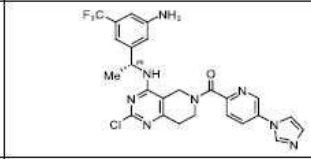
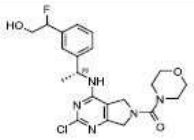
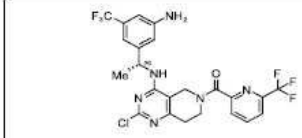
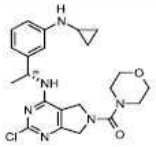
[0446]

실시예 228.		실시예 497.	
실시예 229.		실시예 498.	
실시예 230.		실시예 499.	
실시예 231.		실시예 500.	
실시예 232.		실시예 501.	
실시예 233.		실시예 502.	
실시예 234.		실시예 503.	
실시예 235.		실시예 504.	

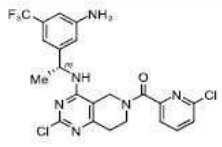
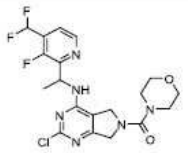
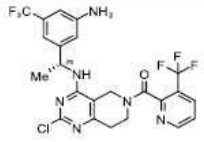
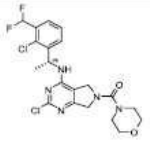
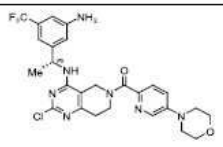
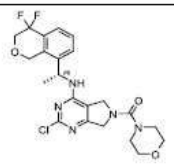
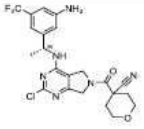
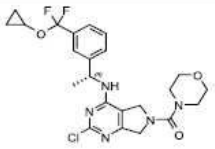
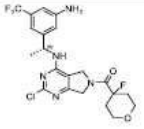
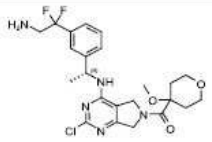
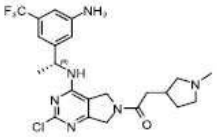
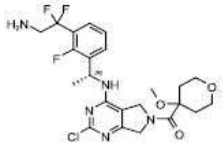
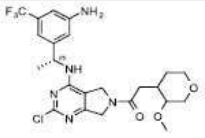
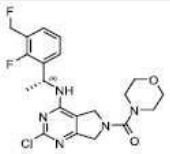
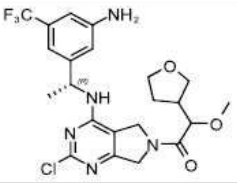
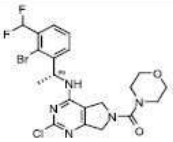
[0447]

실시예 236.		실시예 505.	
실시예 237.		실시예 506.	
실시예 238.		실시예 507.	
실시예 239.		실시예 508.	
실시예 240.		실시예 509.	
실시예 241.		실시예 510.	
실시예 242.		실시예 511.	
실시예 243.		실시예 512.	

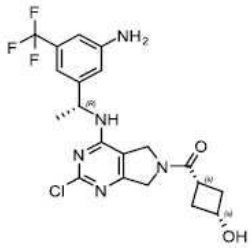
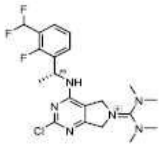
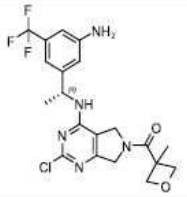
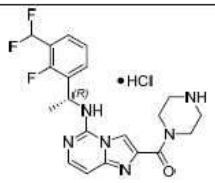
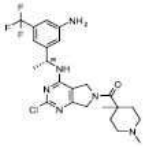
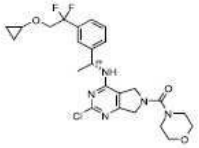
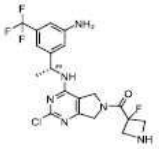
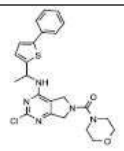
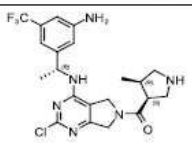
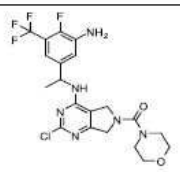
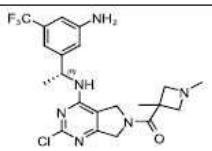
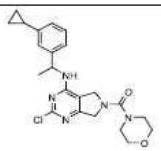
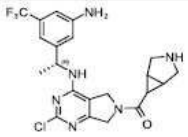
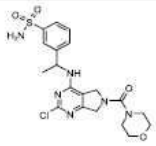
[0448]

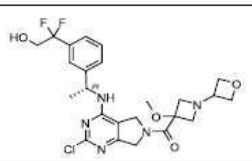
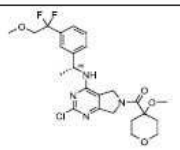
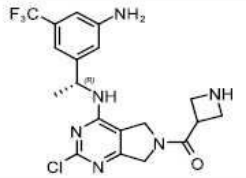
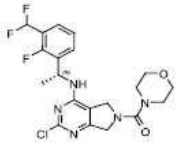
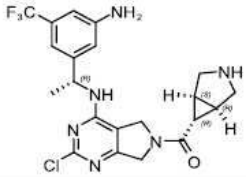
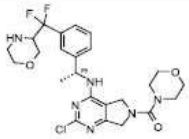
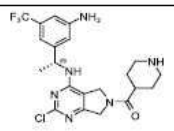
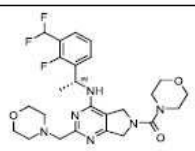
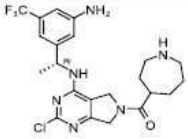
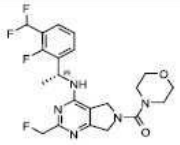
실시예 244.		실시예 513.	
실시예 245.		실시예 514.	
실시예 246.		실시예 515.	
실시예 247.		실시예 516.	
실시예 248.		실시예 517.	
실시예 249.		실시예 518.	
실시예 250.		실시예 519.	
실시예 251.		실시예 520.	

[0449]

실시예 252.		실시예 521.	
실시예 253.		실시예 522.	
실시예 254.		실시예 523.	
실시예 255.		실시예 524.	
실시예 256.		실시예 525.	
실시예 257.		실시예 526.	
실시예 258.		실시예 527.	
실시예 259.		실시예 528.	

[0450]

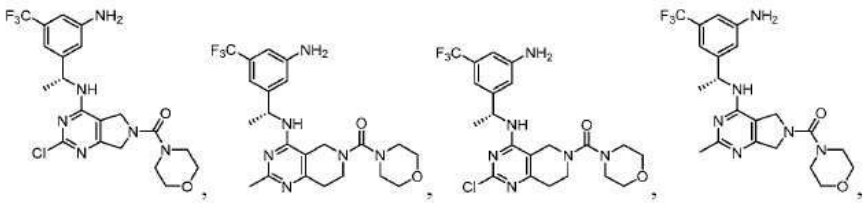
실시예 260.		실시예 529.	
실시예 261.		실시예 530.	
실시예 262.		실시예 531.	
실시예 263.		실시예 532.	
실시예 264.		실시예 533.	
실시예 265.		실시예 534.	
실시예 266.		실시예 535.	

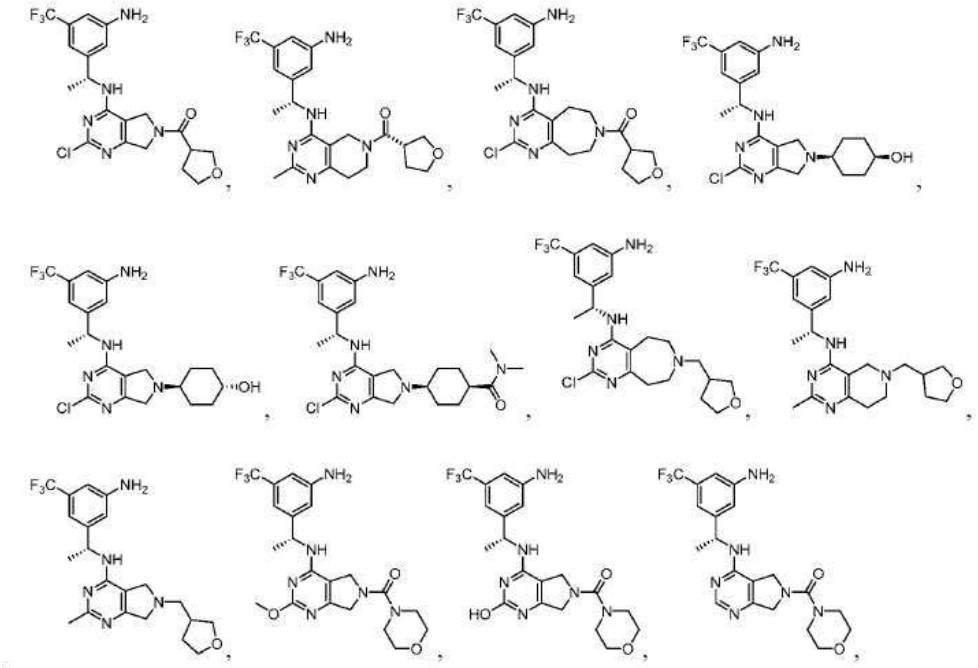
실시예 267.		실시예 536.	
실시예 268.		실시예 537.	
실시예 269.		실시예 538.	
실시예 270.		실시예 539.	
실시예 271.		실시예 540.	

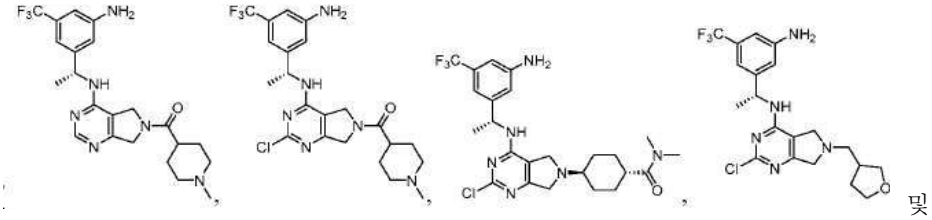
[0451]

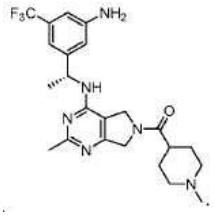
[0452] 본 개시내용은 컬렉션(Collection) 1의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다:

[0453] **컬렉션 1: 본 발명의 소정의 화합물**

[0454] 

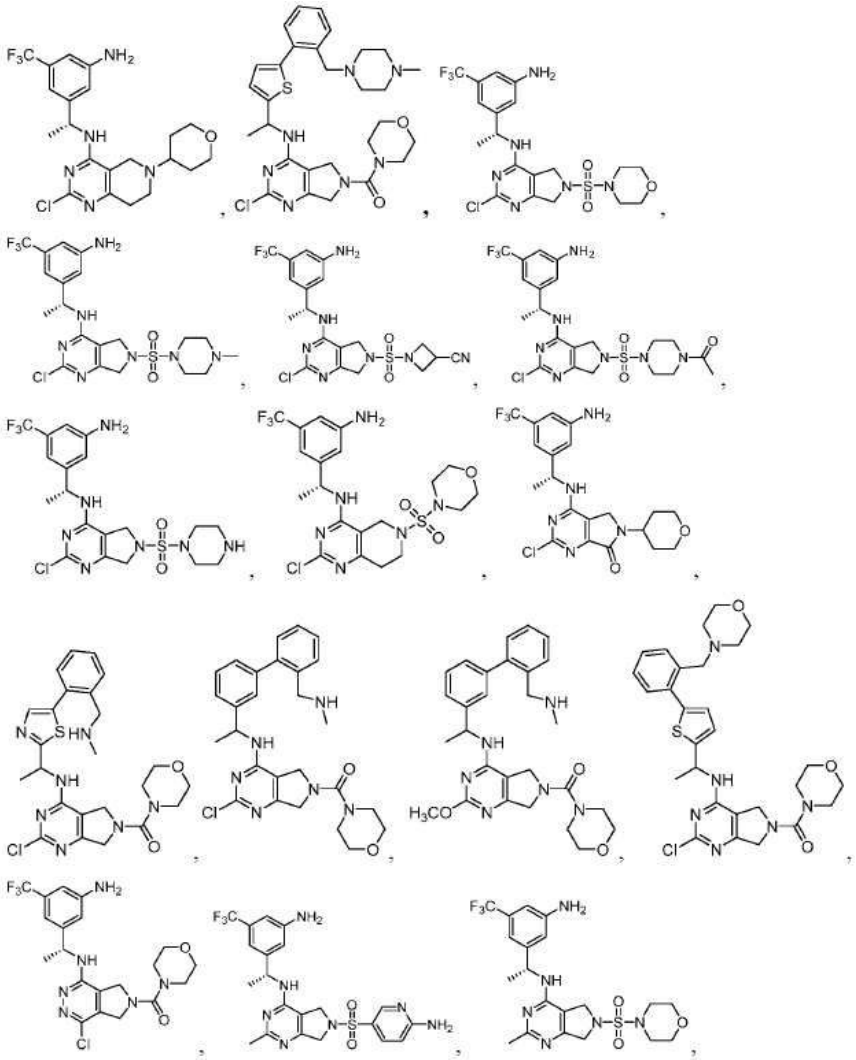
[0455] 

[0456]  및

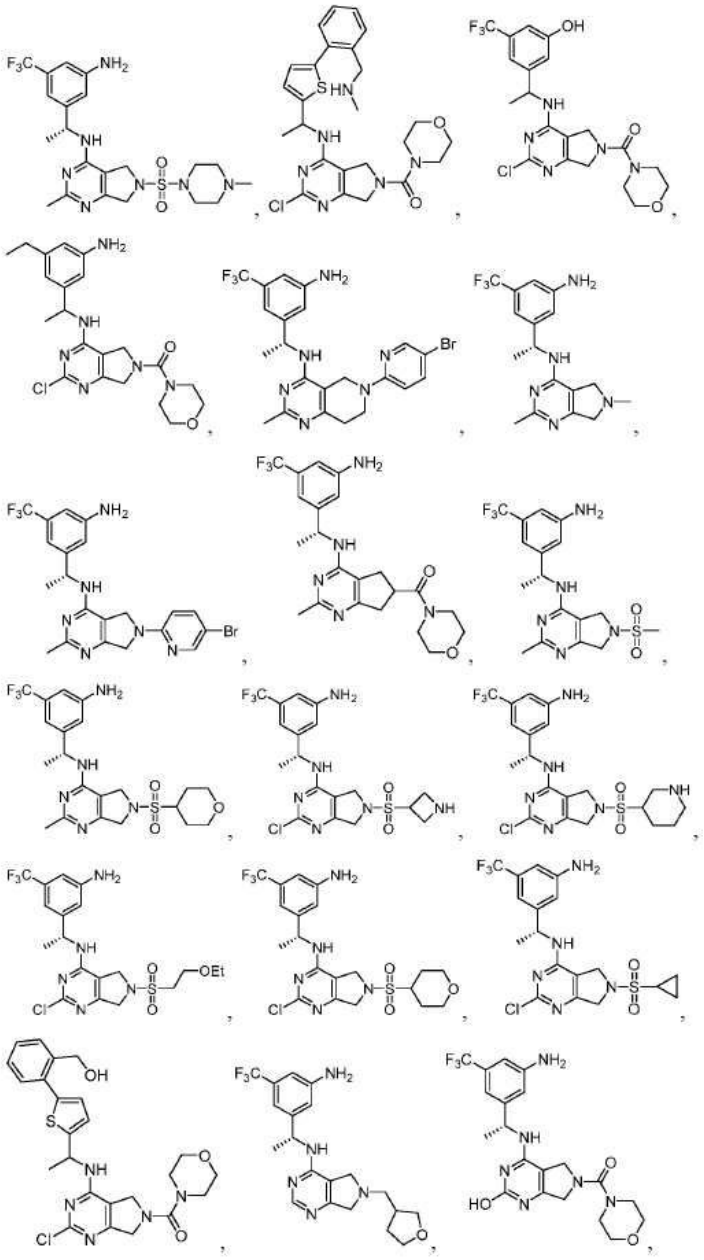
[0457] 

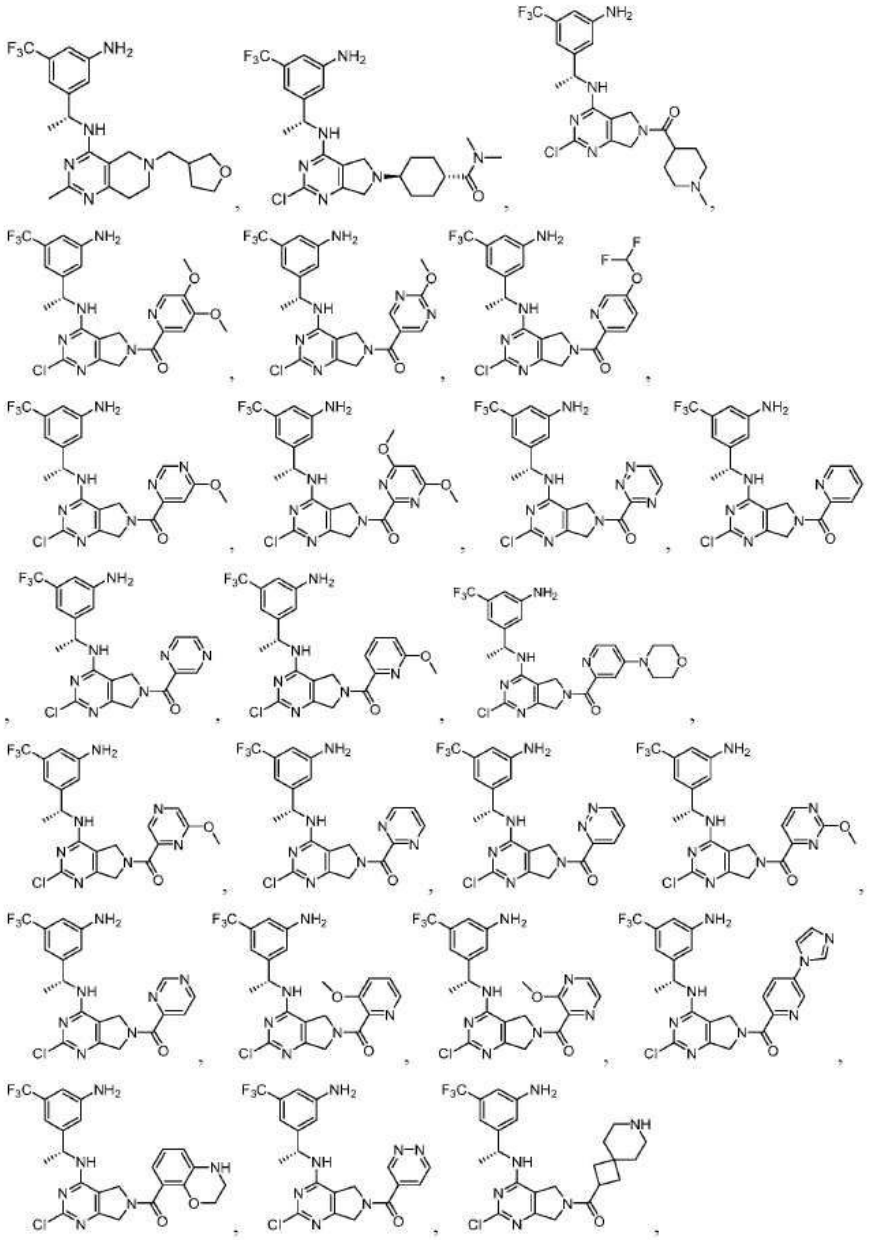
[0458] 본 개시내용은 컬렉션 2의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다:

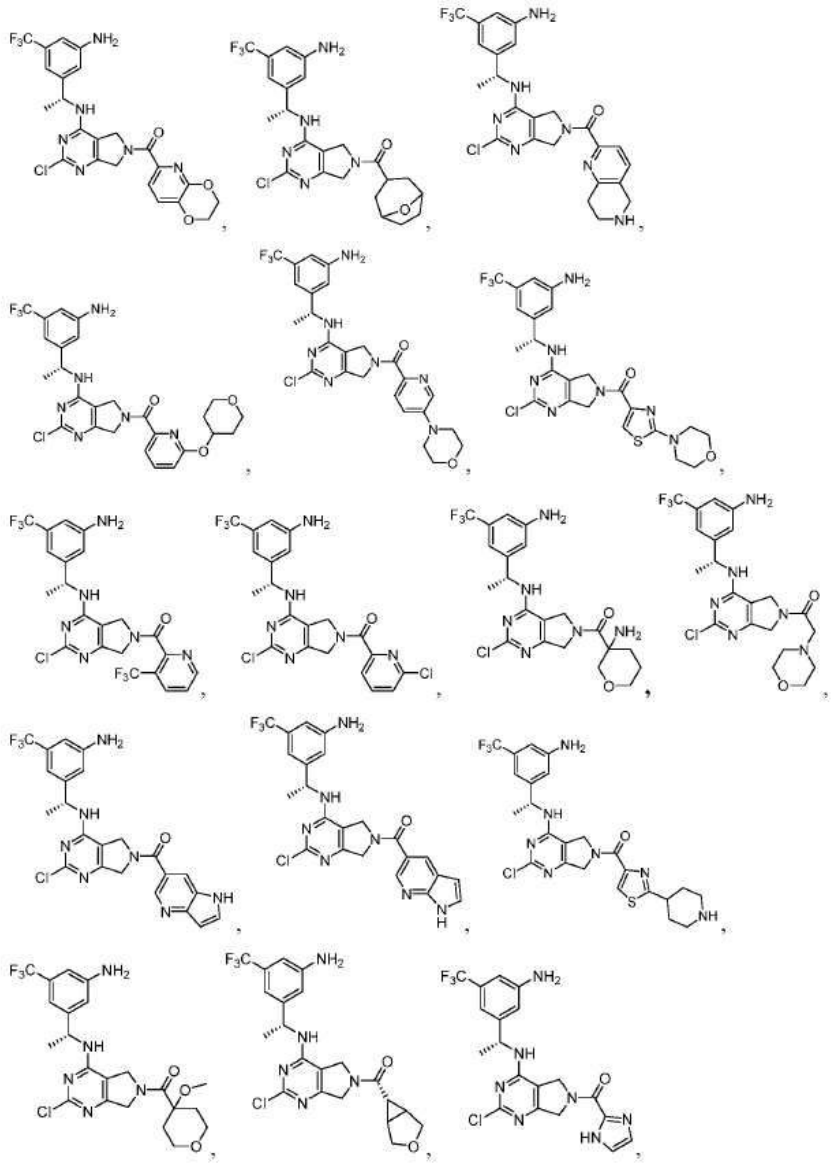
[0459] **컬렉션 2: 본 발명의 소정의 화합물**



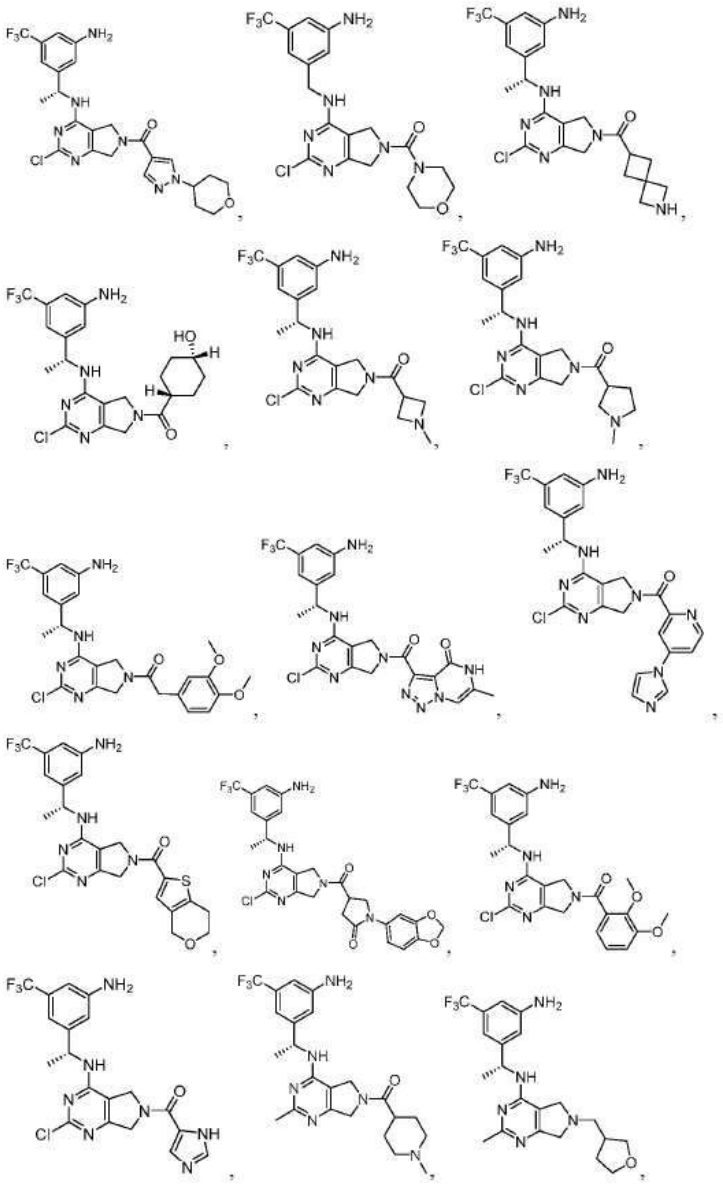
[0460]

[0461] 

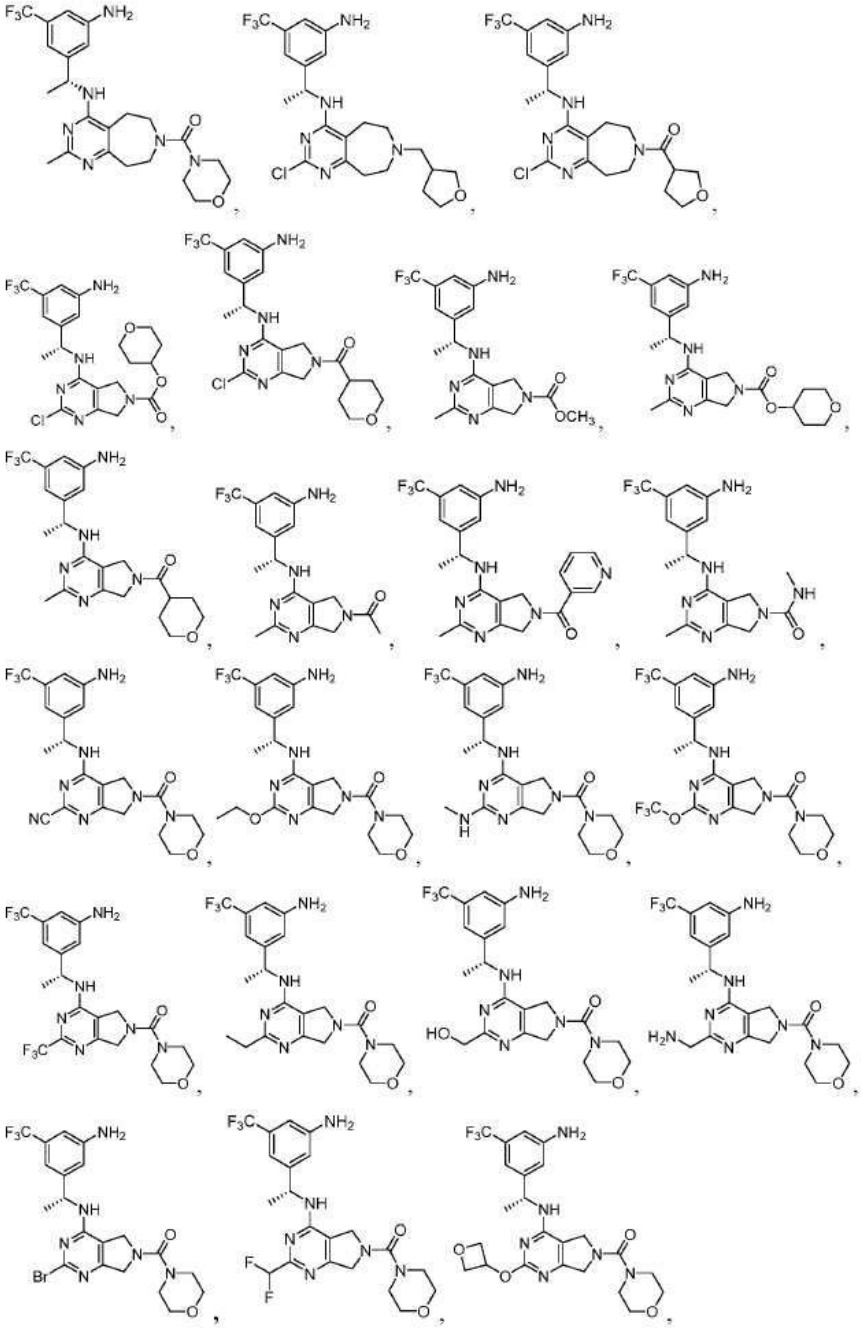
[0462] 



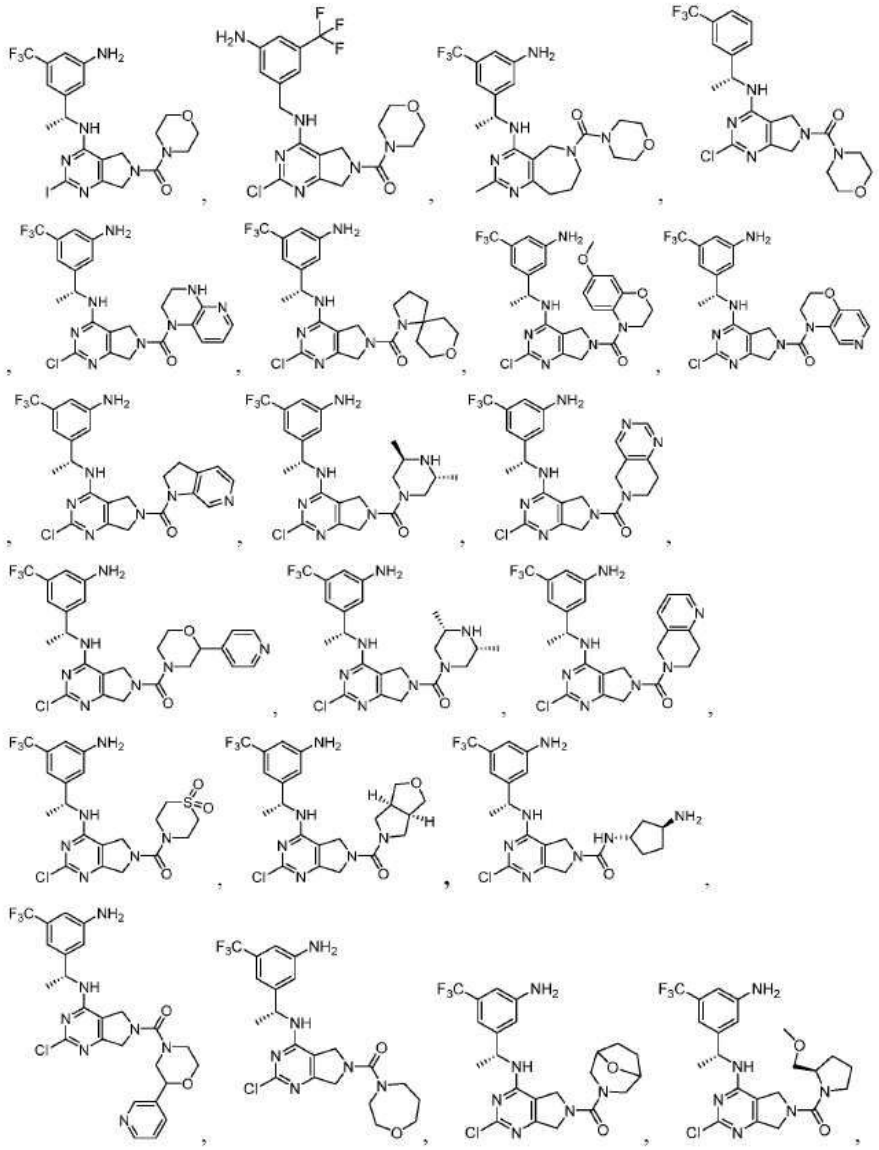
[0463]



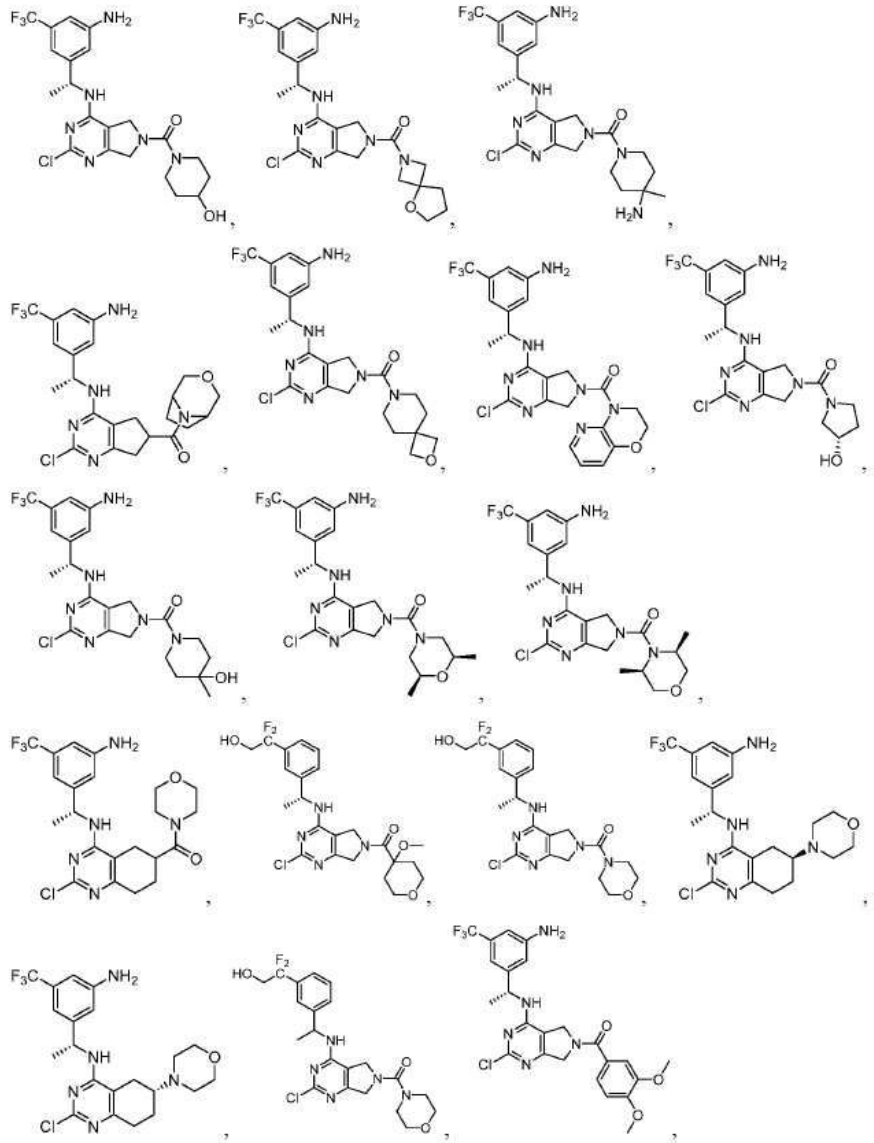
[0464]

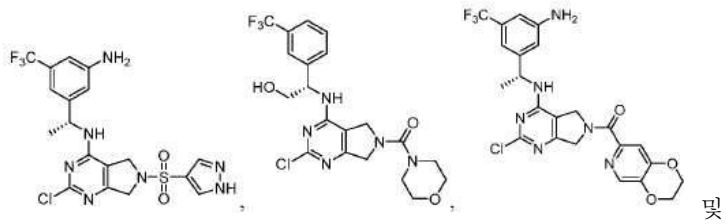


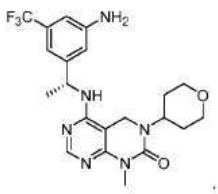
[0465]



[0466]

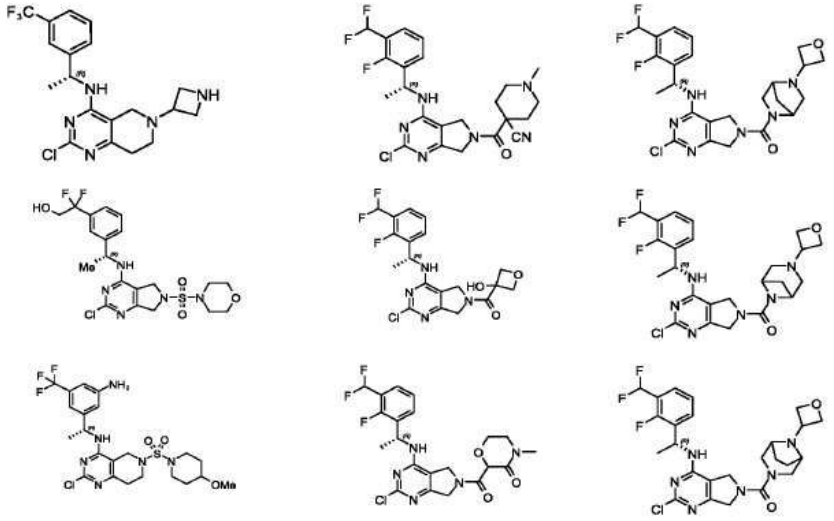
[0467] 

[0468]  및

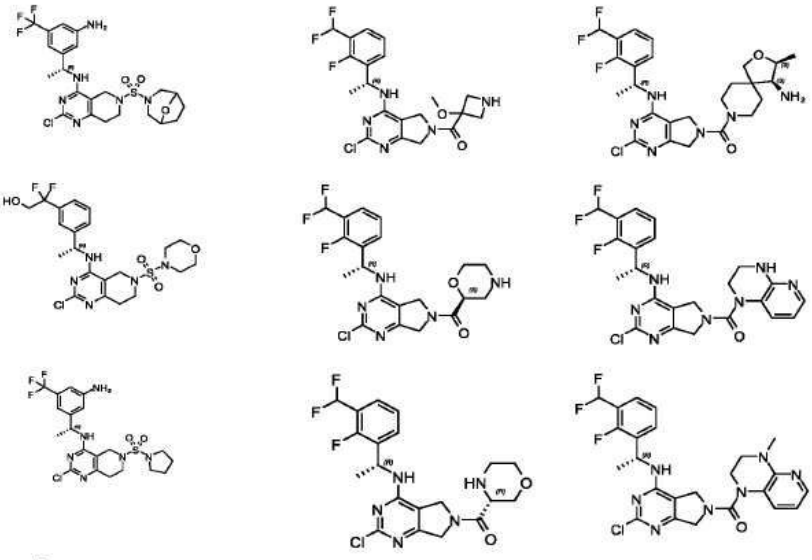
[0469] 

[0470] 본 개시내용은 컬렉션 3의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다:

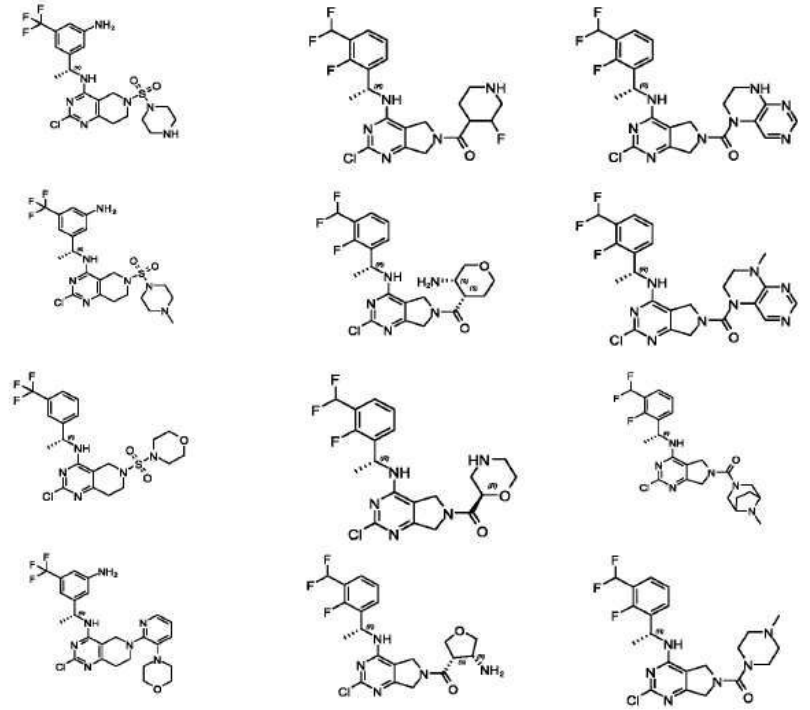
[0471] **컬렉션 3: 본 발명의 소정의 화합물**

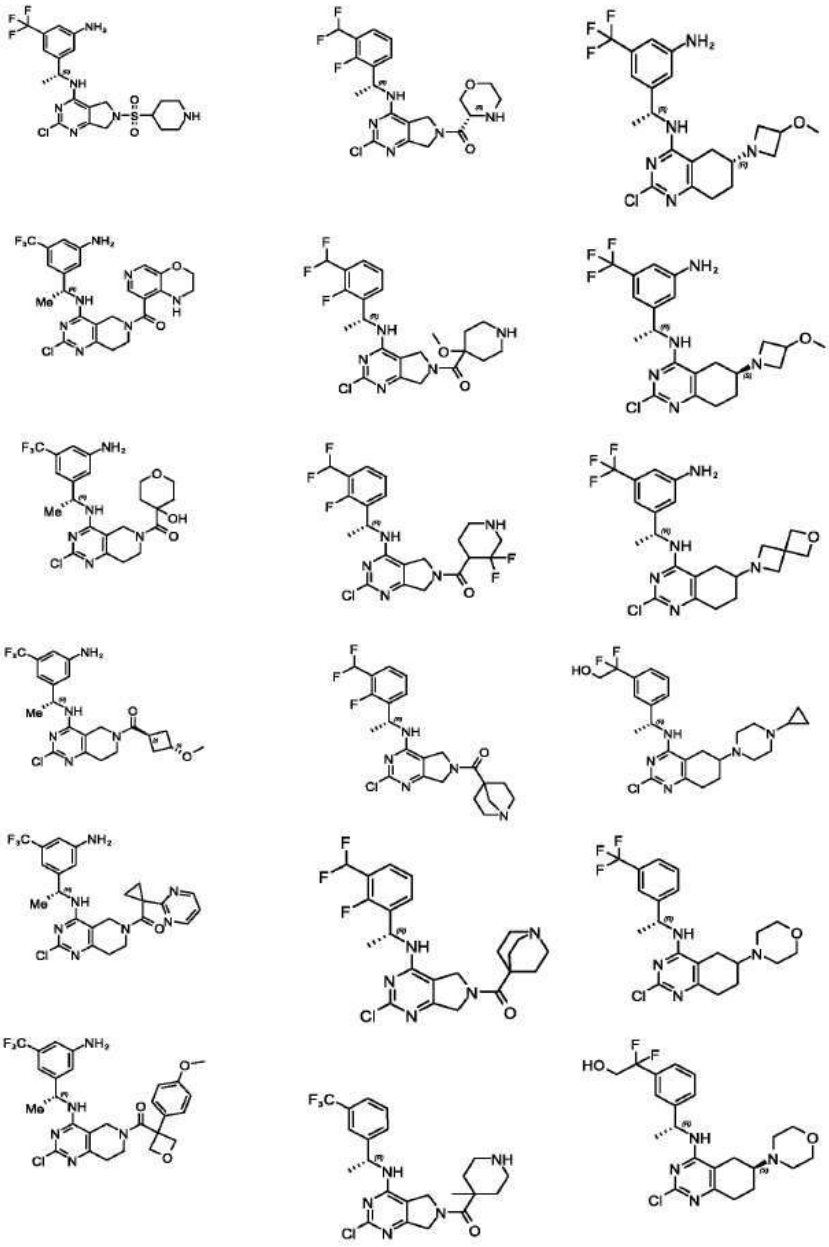


[0472]

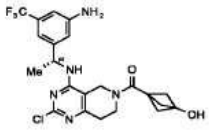
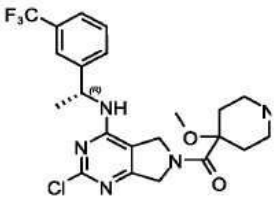
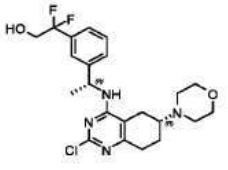
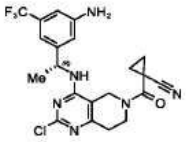
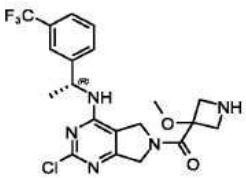
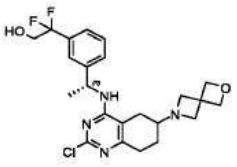
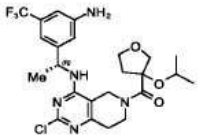
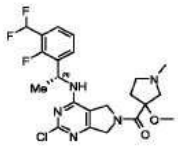
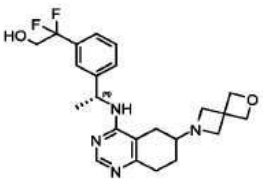
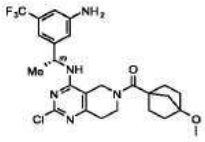
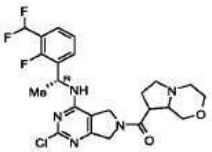
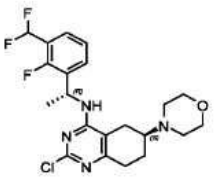
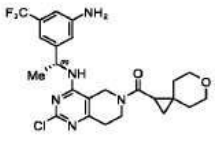
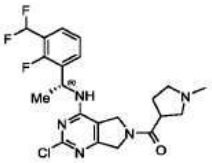
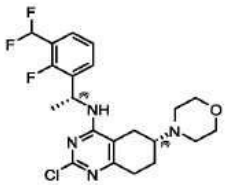
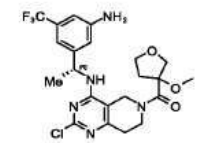
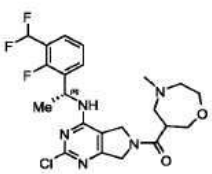
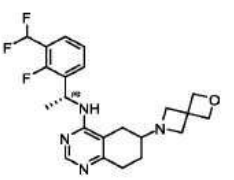


[0473]

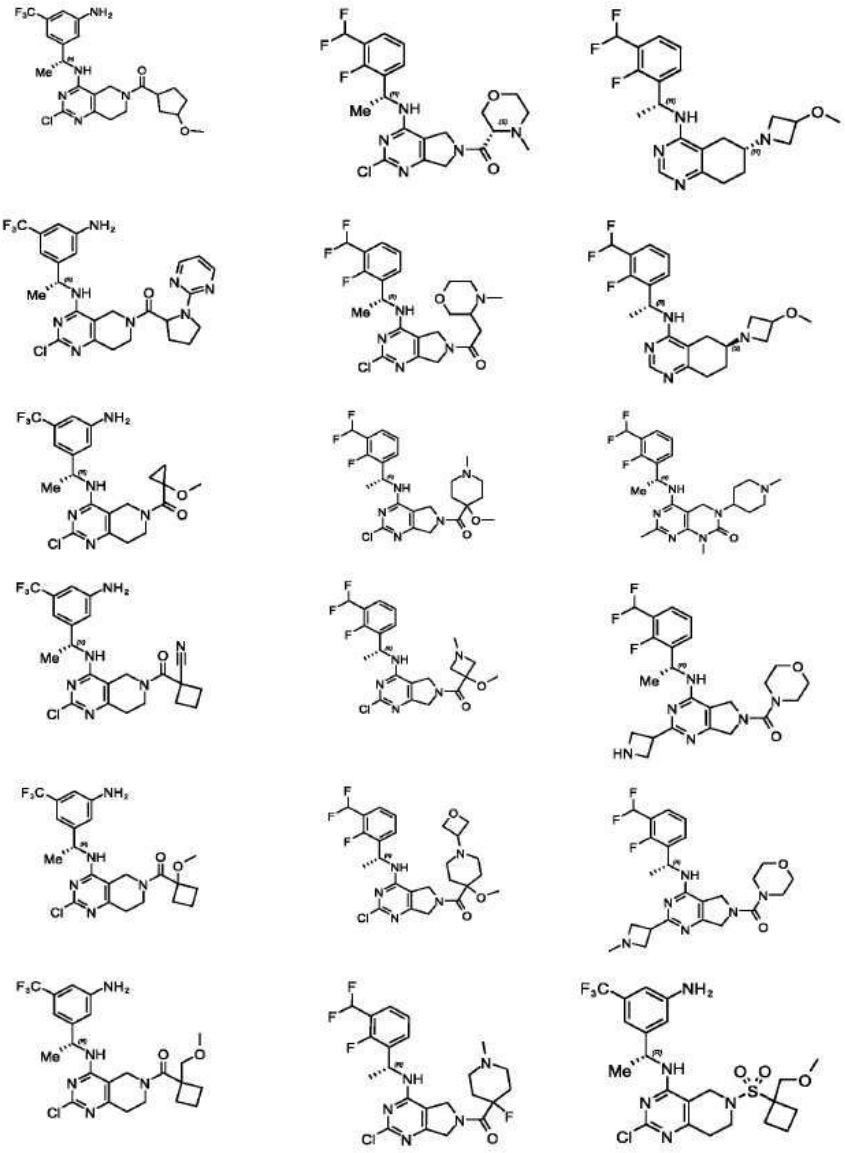




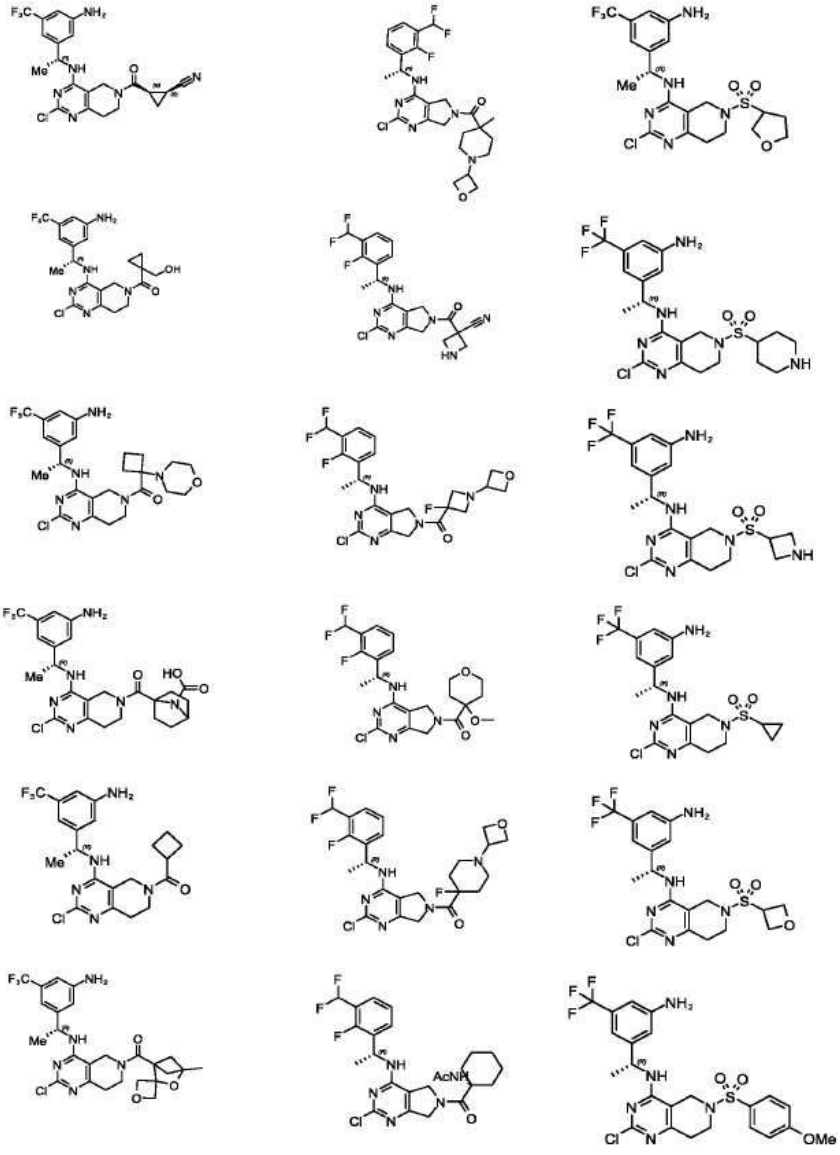
[0474]

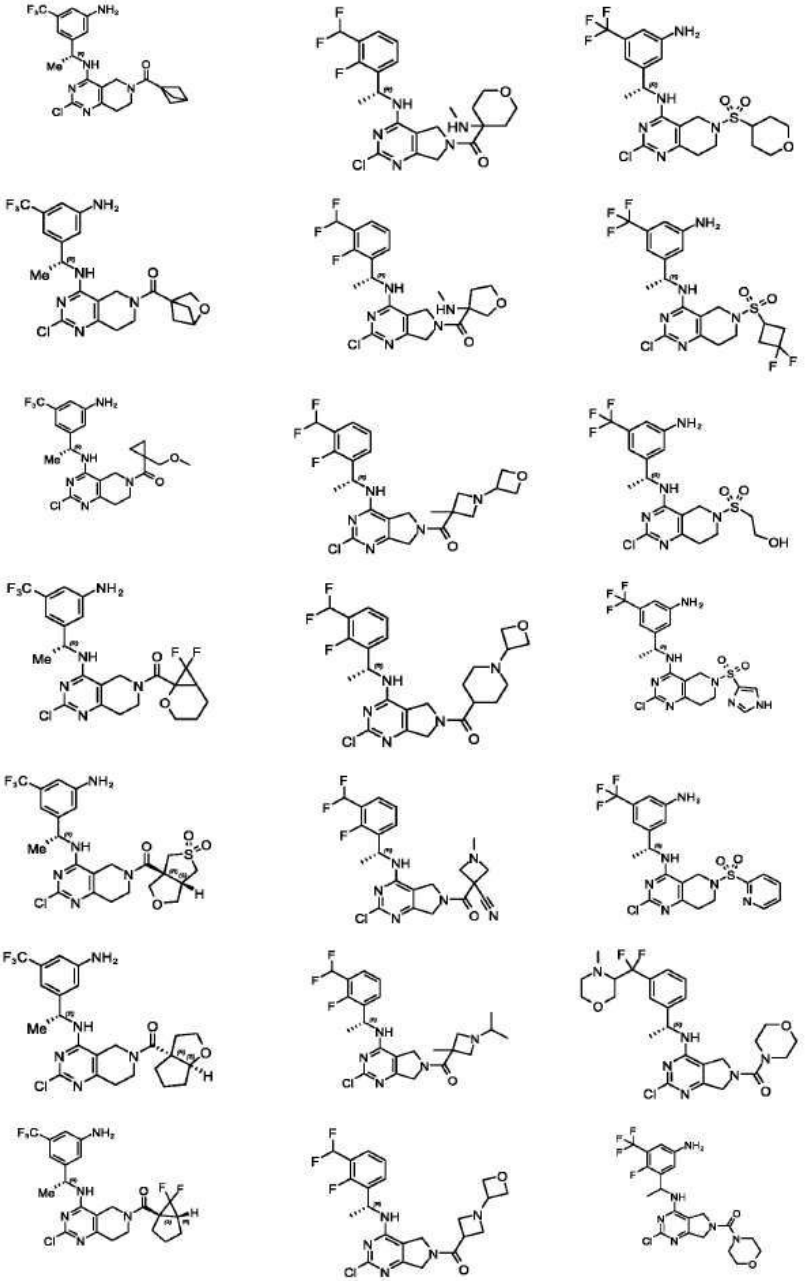
[0475]



[0476]

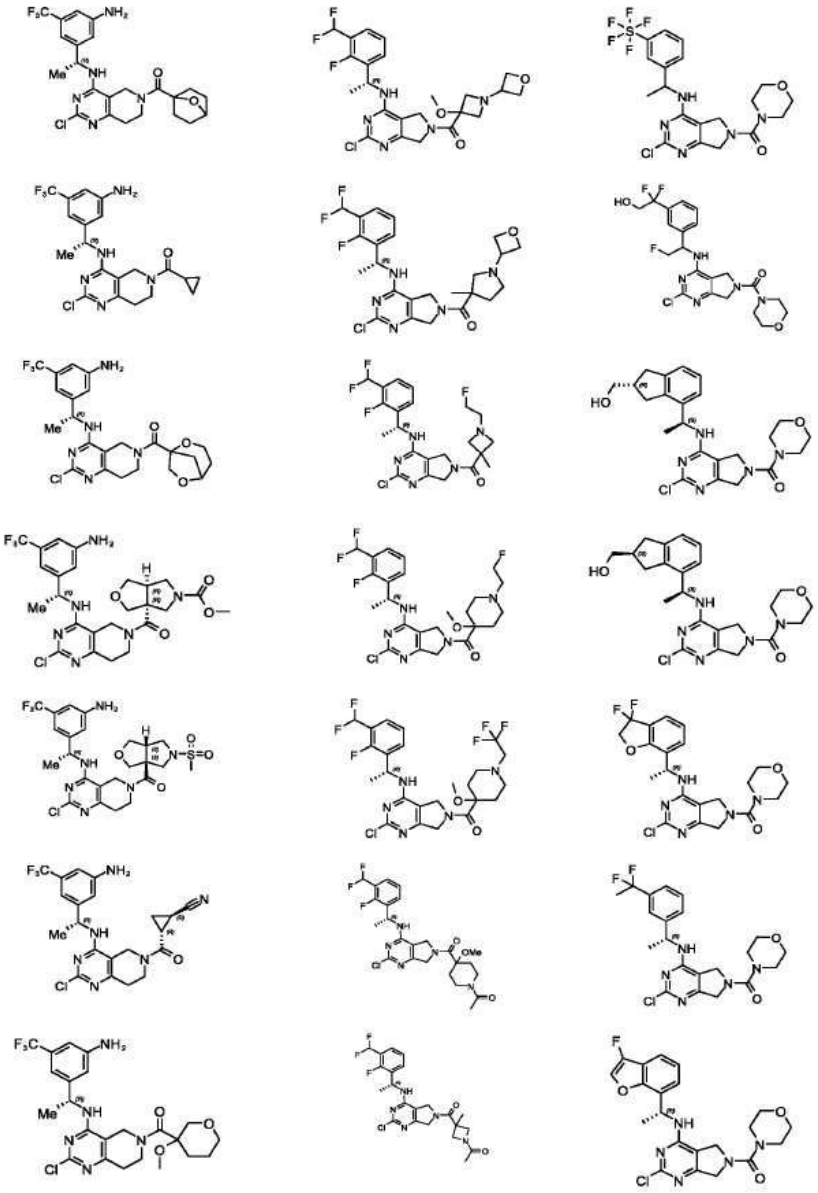


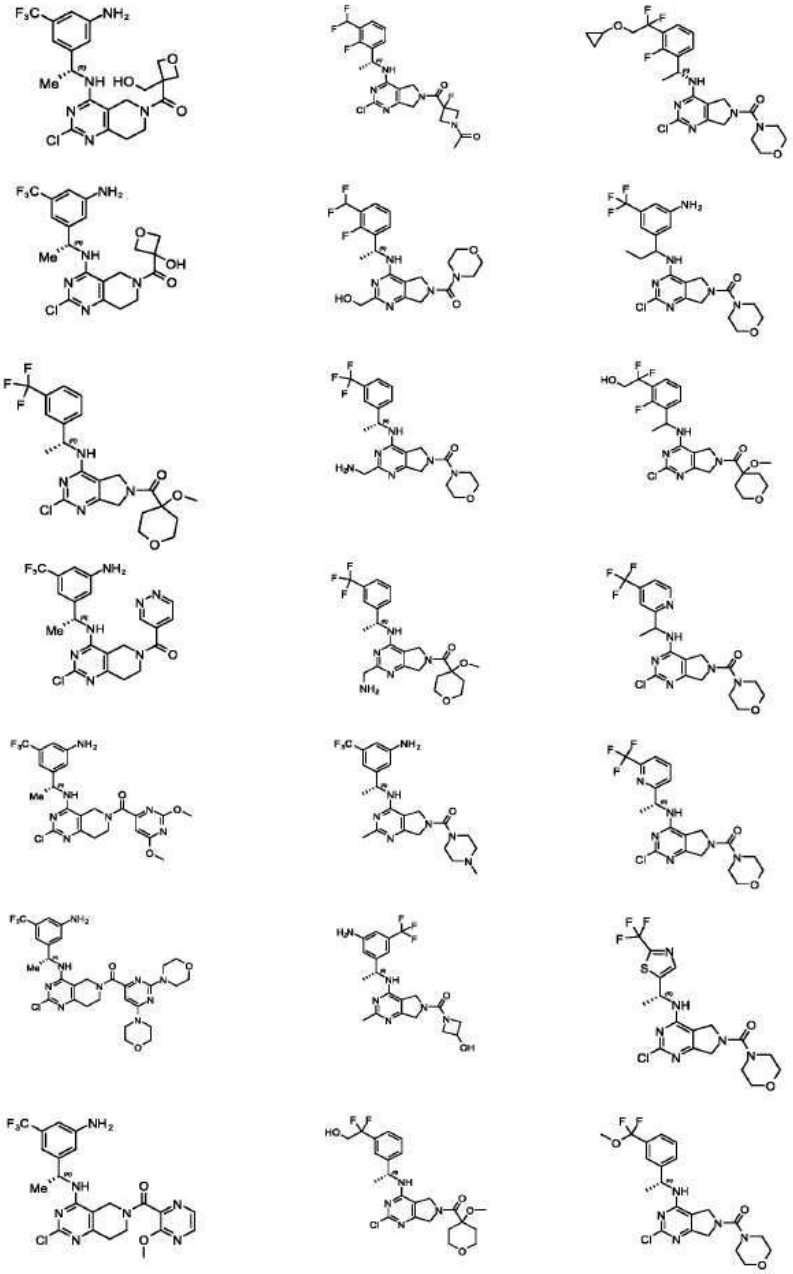
[0477]



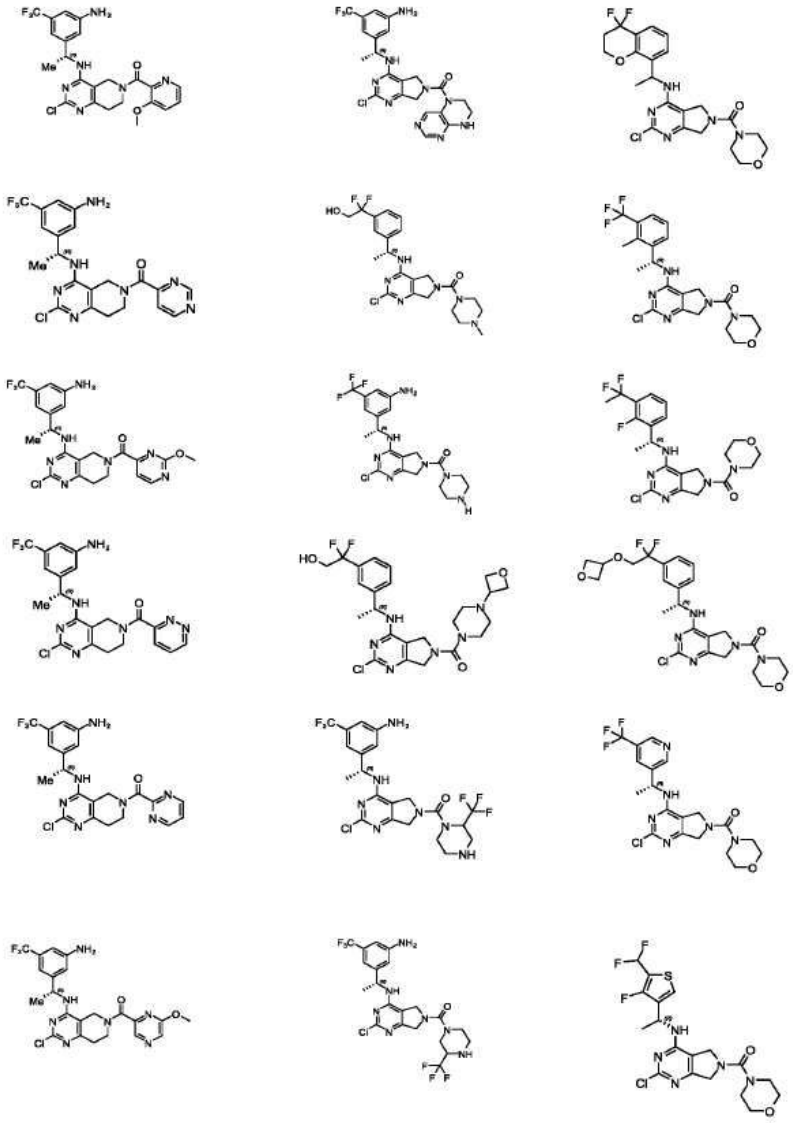
[0478]

[0479]

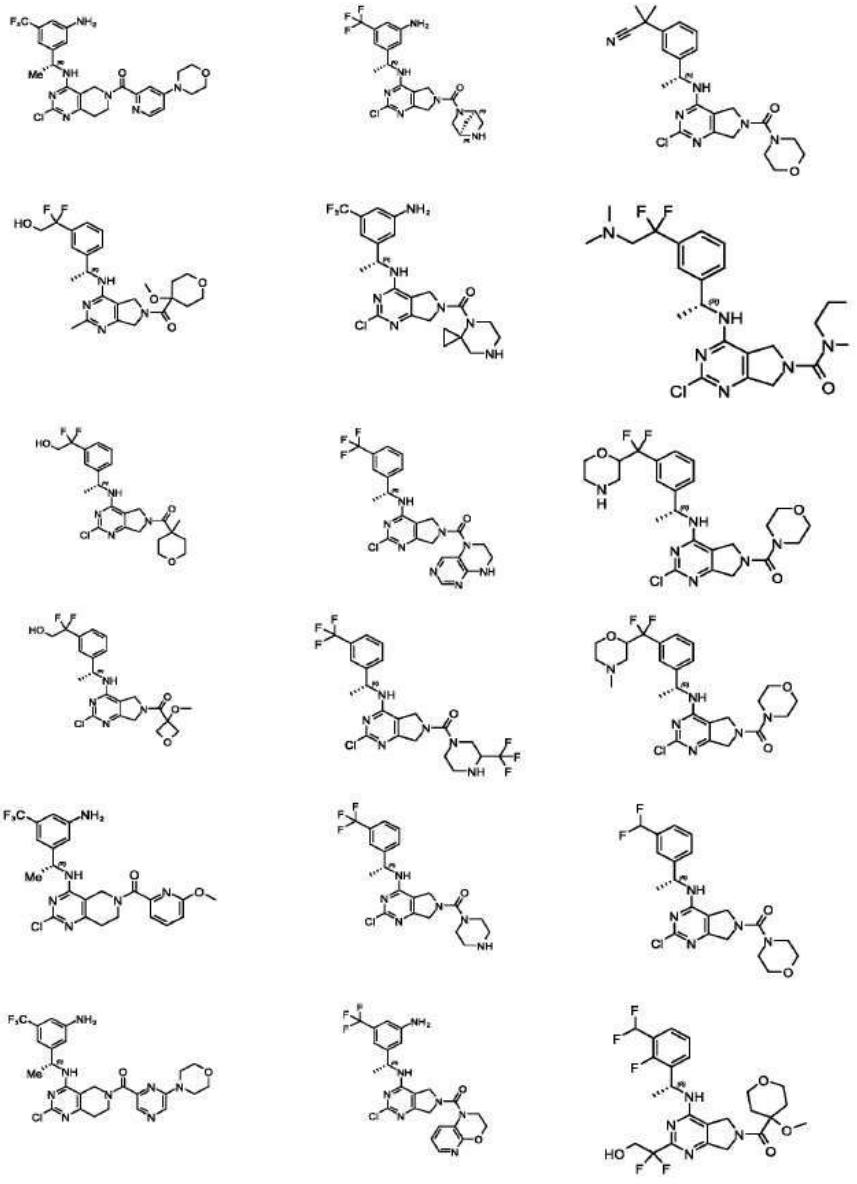




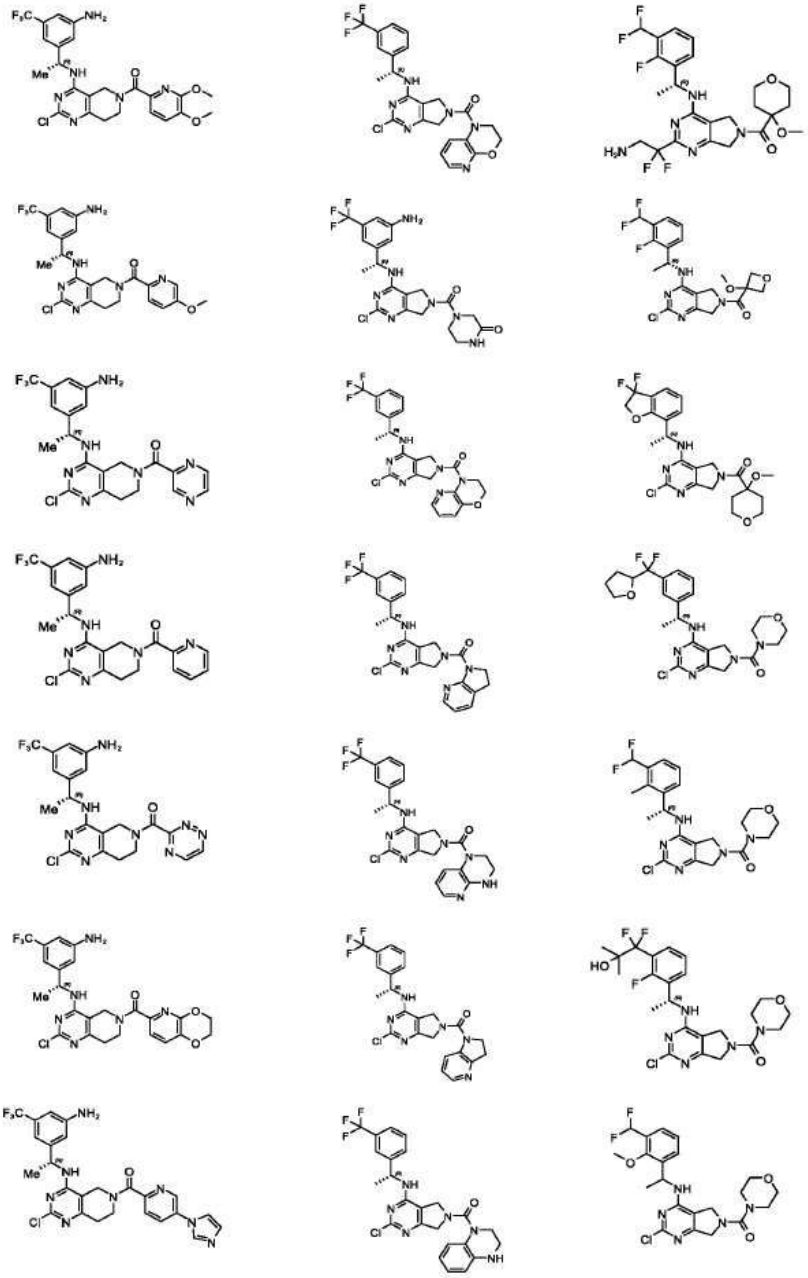
[0480]



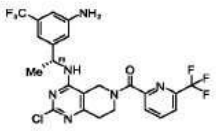
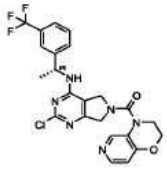
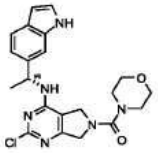
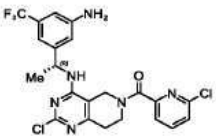
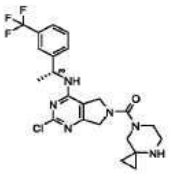
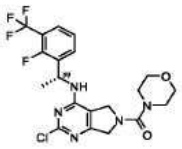
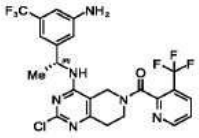
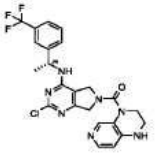
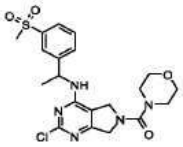
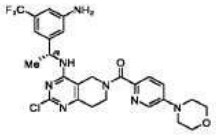
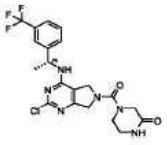
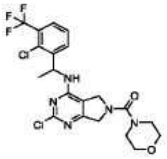
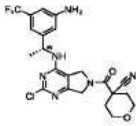
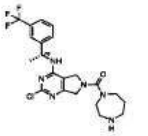
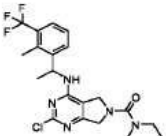
[0481]

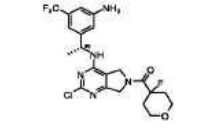
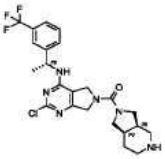
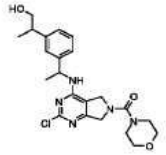
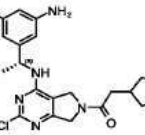
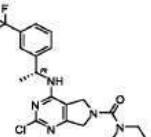
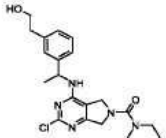


[0482]

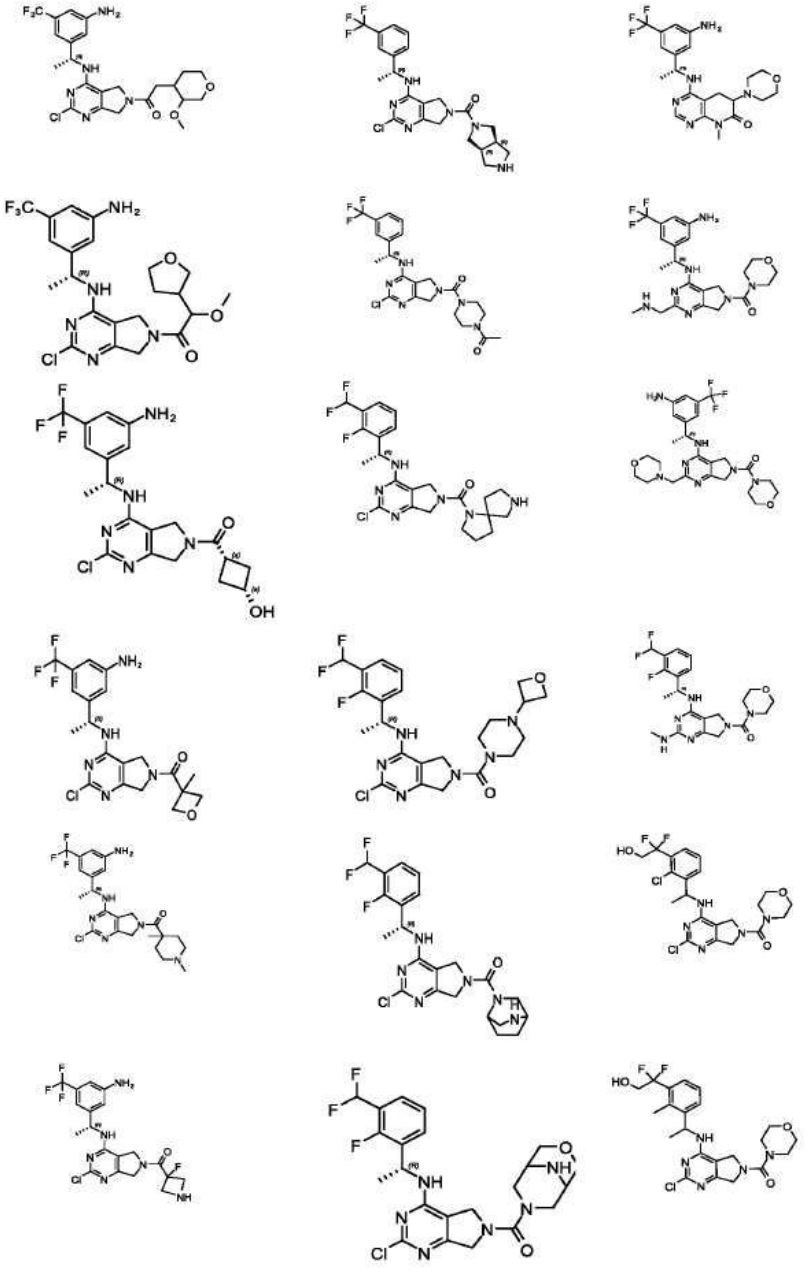


[0483]

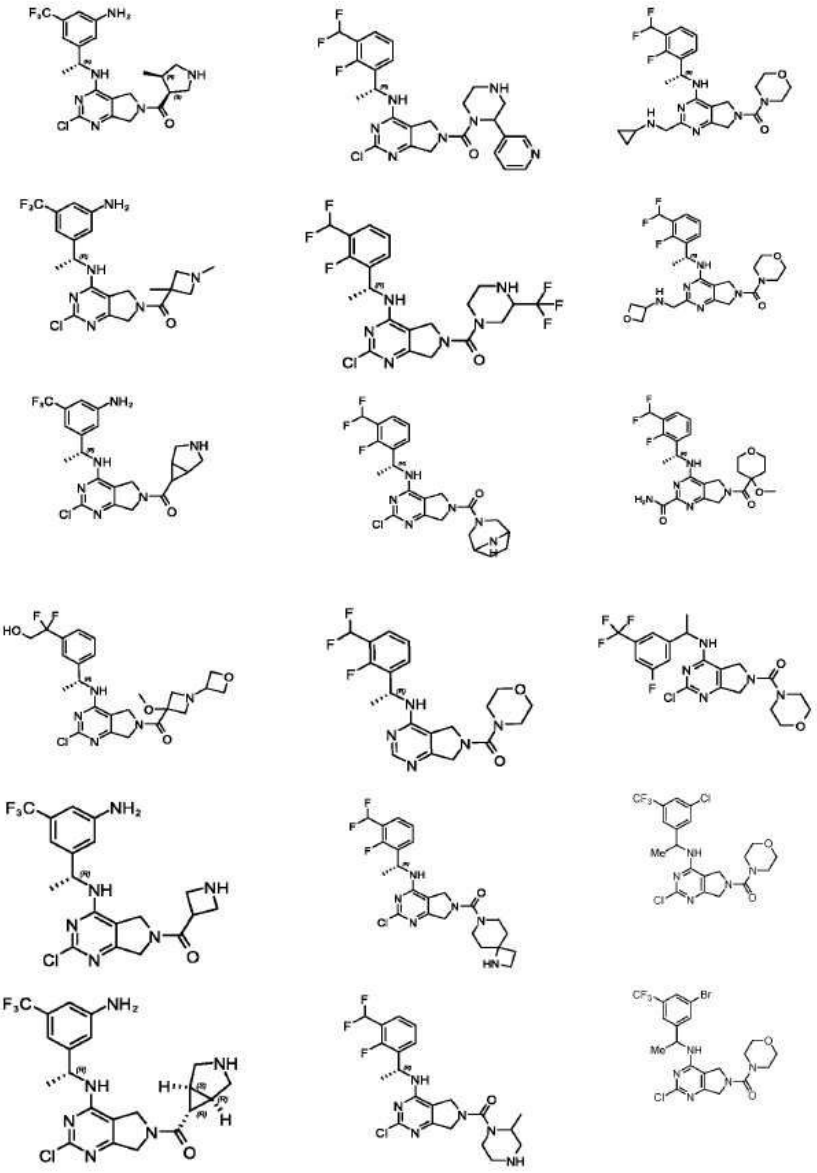
















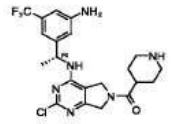
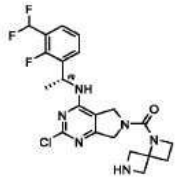
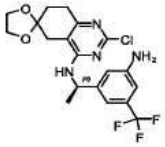
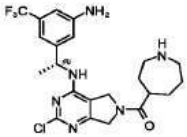
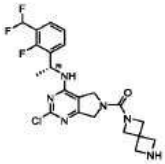
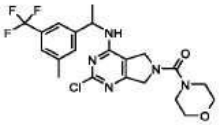
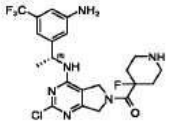
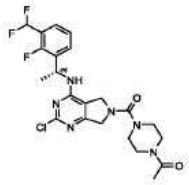
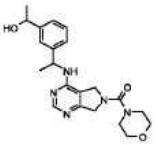
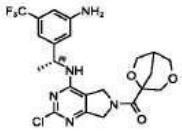
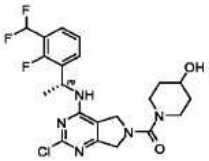
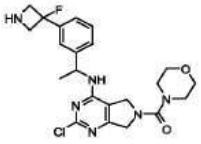
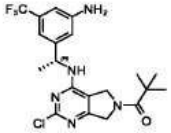
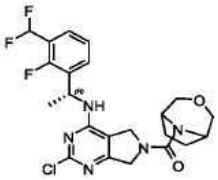
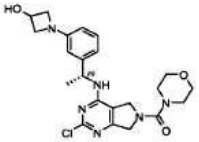
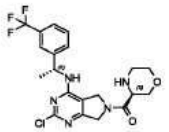
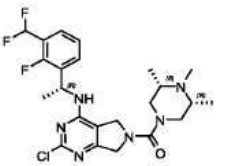
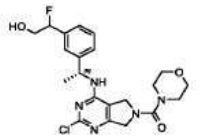
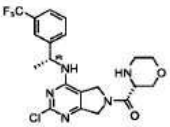
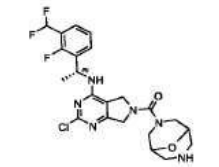
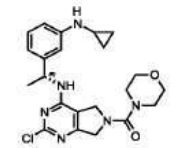
[0484]



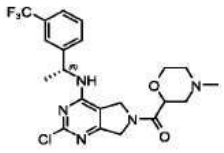
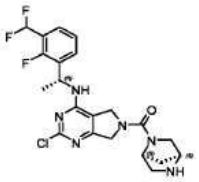
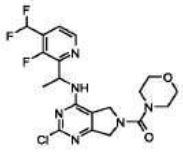
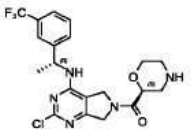
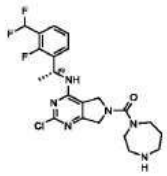
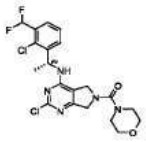
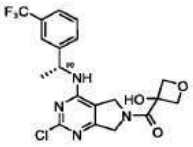
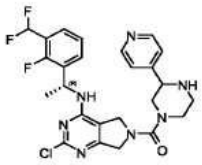
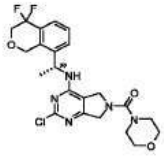
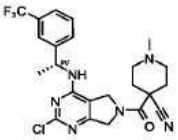
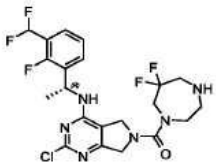
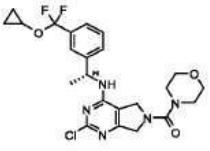
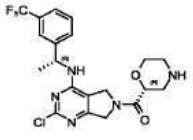
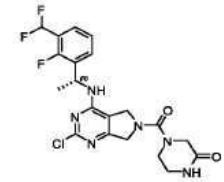
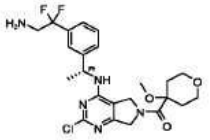
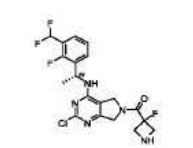
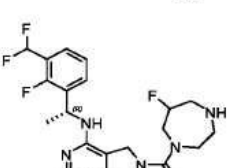
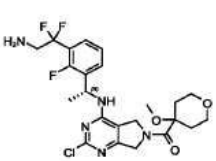
[0485]



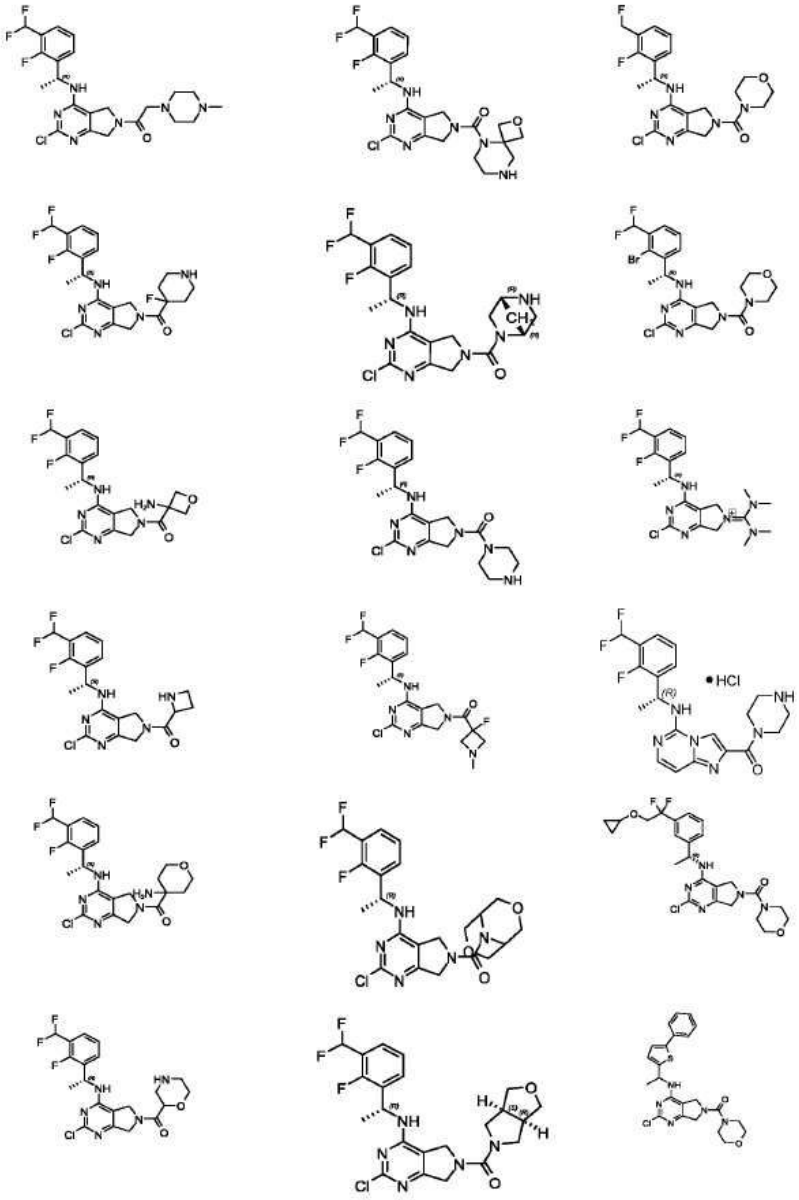
[0486]

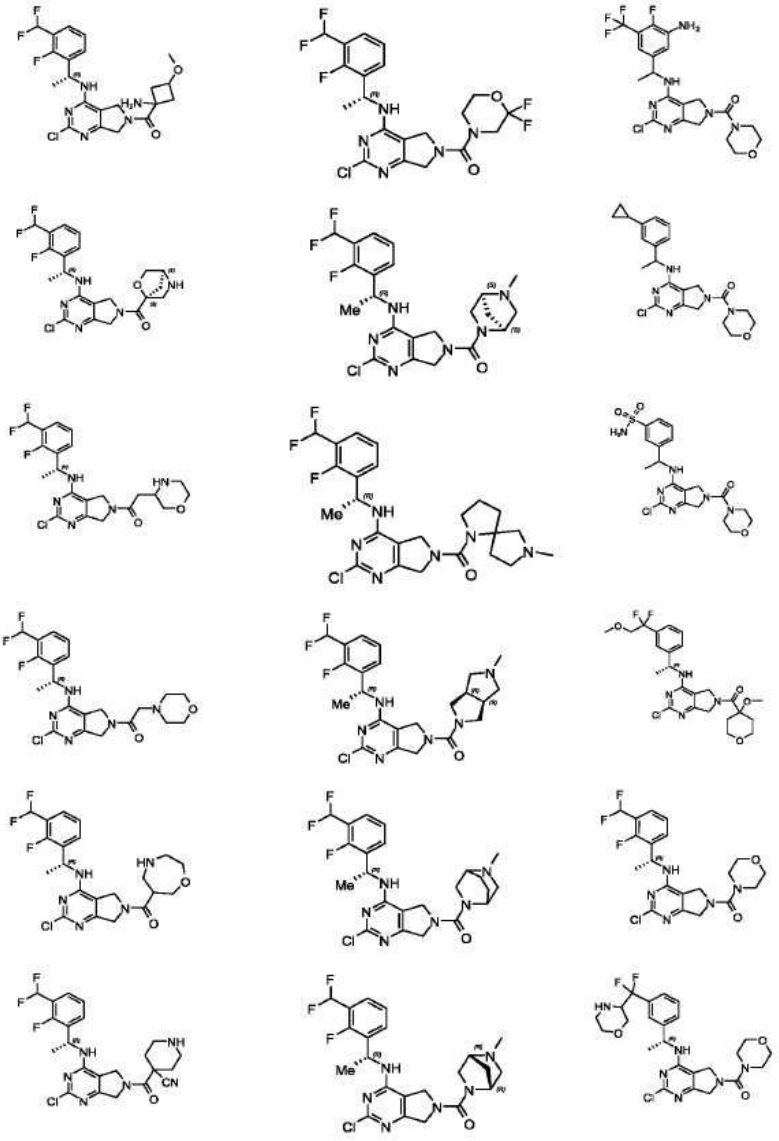
[0487]

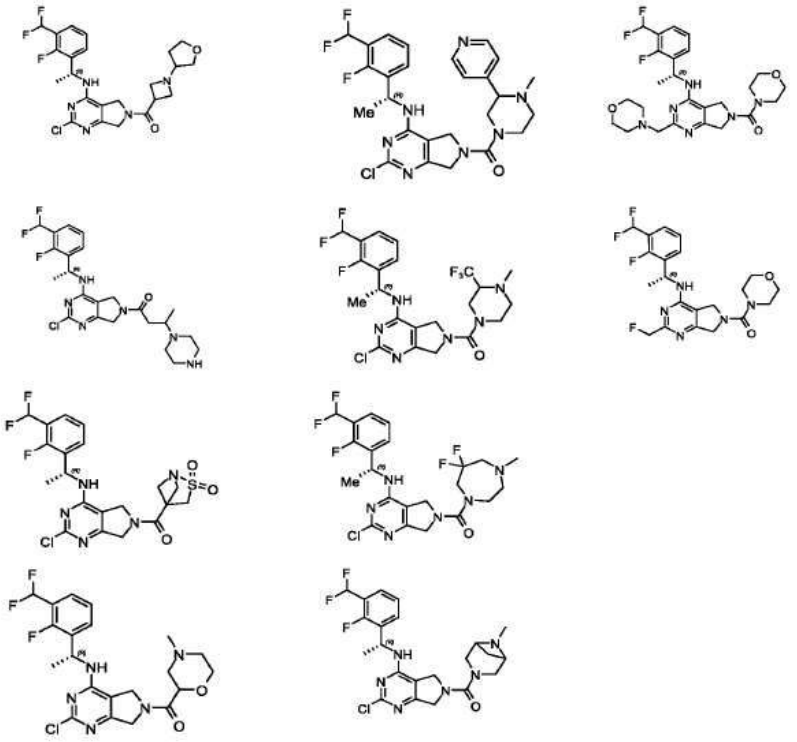
[0488]



[0489]



[0490]



[0491]

[0492] **개시된 화합물을 합성하는 방법**

[0493] 본 발명의 화합물은 표준 화학을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 하기 주어진 반응식에 묘사된다.

[0494] 본 명세서에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 하기 합성 반응식 및 실시예에 의해 부분적으로 제시된 바와 같이 유기 합성 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 반응식에서, 일반적 원리 또는 화학에 따라 필요한 경우에 감수성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 사용된다는 것이 널리 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 조작된다(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 기는 당업자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 과정뿐만 아니라 반응 조건 및 이의 실행 순서는 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물의 제조와 일치할 것이다.

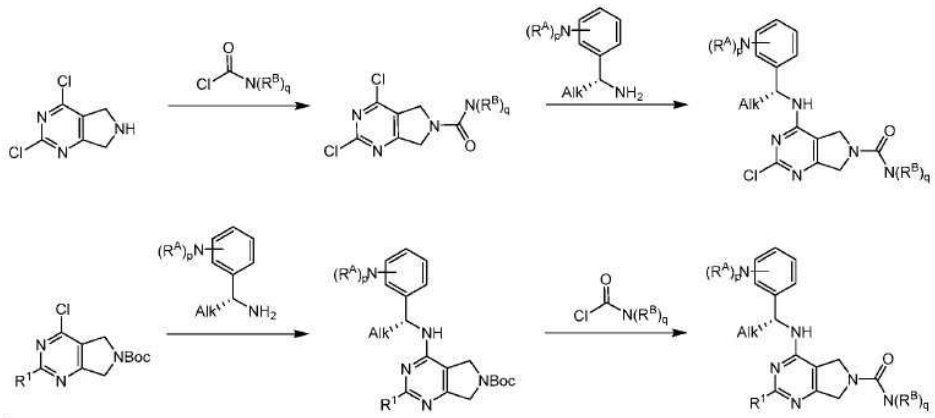
[0495] 당업자라면 본 개시내용의 임의의 화합물에 입체중심이 존재하는지를 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 (합성에 달리 명시되지 않는 한) 가능한 입체이성질체 둘 다를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체를 또한 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 요구되는 경우에, 이는 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 얻어질 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 실시될 수 있다. 예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-lnterscience, 1994)]을 참조한다.

[0496] **화합물의 제조**

[0497] 본 명세서에 기재된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조되거나 또는 공지된 유기, 무기 및/또는 효소적 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0498] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 개시내용의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법 또는 당업자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형과 함께, 하기 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 하기 기재된 방법들을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0499] **반응식 1.** 4-(벤질아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복스아마이드의 일반적 합성

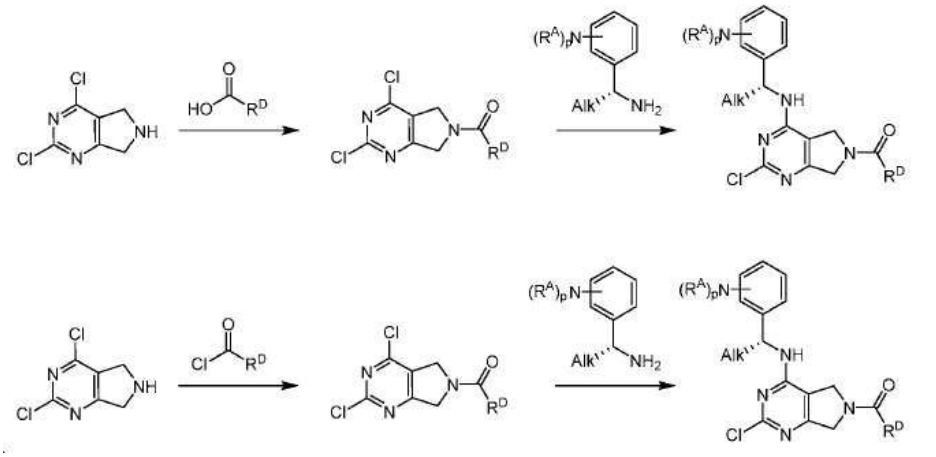


[0500]

[0501] 4-(벤질아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복스아마이드의 일반적 합성은 반응식 1에 개요되어 있다. 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘 또는 유사한 적절하게 치환된 할로겐화된 헤테로환식 고리는 유기 염기(예컨대, DIEA)의 존재 하에 치환된 염화카밤산에 커플링될 수 있다. 이어서, 얻어진 유레아 중간체를 치환된 벤질 아민에 커플링시켜 5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복스아마이드를 제공할 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위하여 추가의 탈보호 및/또는 작용화 단계가 요구될 수 있다.

[0502] 대안적으로, 적절하게 보호된 4-(벤질아미노)-2-알킬-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복스아마이드는 염기의 존재 하에 벤질 아민에 커플링되고 나서 탈보호된 2-클로로-4-알킬-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘 또는 유사한 적절하게 치환된 할로겐화된 헤테로환식 고리로부터 형성될 수 있다. 유기 염기(예컨대, DIEA)의 존재 하에 적절하게 치환된 염화카밤산에의 후속의 커플링은 유레아의 형성을 초래한다. 최종 화합물을 제조하기 위하여 추가의 탈보호 및/또는 작용화 단계가 요구될 수 있다.

[0503] **반응식 2.** 1-(4-(벤질아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-아마이드의 일반적 합성



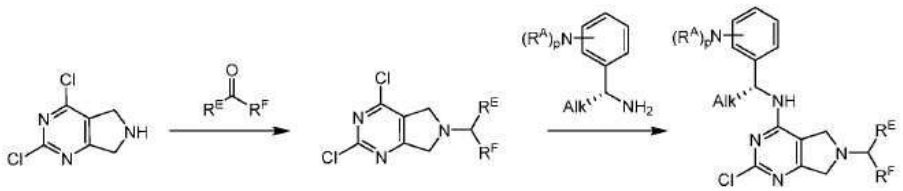
[0504]

[0505] 1-(4-(벤질아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-아마이드의 일반적 합성은 반응식 2에 개요되어 있다. 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘 또는 유사한 적절하게 치환된 할로겐화된 헤테로환식 고리를 커플링제(예컨대, T3P)의 존재 하에 치환된 카복실산에 커플링시킬 수 있다. 이어서, 얻어진 아마이드 중간체를 치환된 벤질 아민에 커플링시켜 5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일-아마이드를 제공할 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위하여 추가의 탈보호 및/또는 작용화 단계가 요구될 수 있다.

[0506] 대안적으로, 1-(4-(벤질아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-아마이드는 유기 염기(예컨대, DIEA)의 존재 하에 치환된 카복실산 클로라이드에 커플링된 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘 또는 유사한 적절하게 치환된 할로겐화된 헤테로환식 고리로부터 합성될 수 있다. 이어서, 얻어진 아마이드 중간체는 치환된 벤질 아민에 커플링되어 5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-

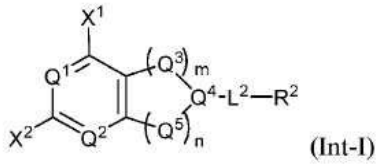
6-일-아마이드를 제공할 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위하여 추가의 탈보호 및/또는 작용화 단계가 요구될 수 있다.

[0507] **반응식 3.** N-벤질-2-클로로-6-알킬-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 일반적 합성.

[0508] 

[0509] N-벤질-2-클로로-6-알킬-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 일반적 합성은 반응식 3에 개요되어 있다. 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘 또는 유사한 적절하게 치환된 할로겐화된 헤테로환식 고리는 환원제(예컨대, $NaBH(OAc)_3$)의 존재 하에 치환된 케톤에 커플링될 수 있다. 이어서, 얻어진 알킬 중간체는 치환된 벤질 아민에 커플링되어 N-벤질-6-알킬-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 제공할 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위하여 추가의 탈보호 및/또는 작용화 단계가 요구될 수 있다.

[0510] 본 개시내용은 하기 화학식 Int-I의 화합물, 및 이의 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 및 이성질체를 제공한다:

[0511]  (Int-I)

[0512] 식 중,

[0513] X^1은 F, Cl, Br 또는 I이고;

[0514] X^2는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0515] Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0516] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이고;

[0517] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0518] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0519] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0520] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

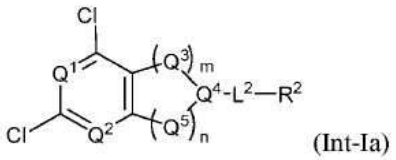
[0521] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0522] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0523] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이되, 여기

서 r은 1, 2 또는 3이고; R^{2b}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 R^{2c}는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0524] 본 개시내용은 하기 화학식 Int-Ia의 화합물, 및 이의 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 및 이성질체를 제공한다:

[0525] 
(Int-Ia)

[0526] 식 중:

[0527] Q^1 및 Q^2는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0528] 각각의 Q^3 및 Q^5는 독립적으로 $C(R^{QC})_2$, NR^{QN}, CO, O 또는 SO_2이되, 여기서 각각의 R^{QC}는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 아릴이고, 각각의 R^{QN}은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이고;

[0529] Q^4는 CH 또는 N이고;

[0530] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 및 Q^5 중 적어도 하나는 N, NR^{QN}, O 또는 SO_2이고;

[0531] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

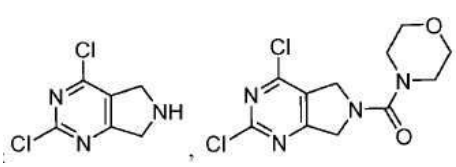
[0532] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

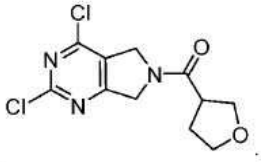
[0533] m이 0인 경우, n은 0이 아니고;

[0534] L^2는 결합, -C(O)-, -C(O)O-, $-C(O)NH(CH_2)_o-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_p-$ 또는 -O-이되; 여기서 o는 0, 1 또는 2이고; 그리고 p는 1 내지 6의 수이고;

[0535] R^2는 H, $-(CH_2)_qCH_3$, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되; 여기서 q는 1 내지 5의 수이고; 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 C_{1-6} 알킬, -OH, 할로겐, $-C(O)R^{2a}$ 또는 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$로 선택적으로 치환되고; R^{2a}는 C_{1-6} 알킬 또는 $-(CH_2)_rOCH_3$이다.

[0536] 본 개시내용은, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다:

[0537] 


본 개시내용은, 하기 화학식을 갖는, 화합물, 및 이의 염, 용매화물, 입체이성질체 및 호변이성질체를 제공한다

[0538] 

[0539] **치료적 용도**

[0540] 본 개시내용의 화합물, 이의 호변이성질체, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 혼합물 및 상기 언급한 모든 형태의 염은, 이들의 생물학적 특성으로 인해, 암과 같은 과도한 또는 비정상 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 적합할 수 있다.

[0541] 예를 들어, 하기 암, 종양 및 기타 증식성 질환은, 제한 없이, 본 개시내용의 화합물로 치료될 수 있다:

[0542] 두경부의 암/종양/암종: 예컨대, 비강, 부비동, 비인두, 구강(입술, 잇몸, 치조융선, 어금니뒤 삼각, 구저(floor of mouth), 혀, 경구개, 볼점막 포함), 구강인두(혀 기저부, 편도선, 편도 기둥, 연구개, 편도와(tonsillar fossa), 인두벽 포함), 중이, 후두(성문상(supraglottis), 성문(glottis), 성문하(subglottis), 성대 포함), 하인두, 침샘(작은 침샘 포함)의 종양/암종/암; 안구내 암(예컨대, 포도막 흑색종), 및 안와 및 부속기관 암;

[0543] 폐의 암/종양/암종: 예컨대, 비소세포 폐암(NSCLC)(편평세포 암종, 방추세포 암종, 선암종, 대세포 암종, 투명세포 암종, 세기관지), 소세포 폐암(SCLC)(귀리세포암, 중간체 세포암, 조합된 귀리세포암);

[0544] 종격의 신생물: 예컨대, 신경원성 종양(신경섬유종, 신경초종, 악성 슈반세포종, 신경육종, 신경절신경모세포종, 신경절신경종, 신경모세포종, 크롬친화성세포종, 부신경절종 포함), 생식세포 종양(정상피종, 기형종, 비-정상피종 포함), 흉선 종양(흉선종, 흉선지방종, 흉선 암종, 흉선 유암종 포함), 중간엽 종양(섬유종, 섬유육종, 지방종, 지방육종, 점액종, 중피종, 평활근종, 평활근육종, 횡문근육종, 황색육아종, 중간엽종, 혈관종, 혈관내피종, 혈관주위세포종, 림프관종, 림프관상 주피세조종(lymphangiopericytoma), 림프관근종 포함), 성상세포종(대뇌, 소뇌, 미만성, 섬유성, 역형성, 털모양, 대원형세포성(gemistocytary)), 교모세포종, 신경교종, 희소돌기아교세포종, 희소성상세포종, 뇌실막세포종, 뇌실막모세포종, 맥락총 종양, 수모세포종, 뇌수막종, 슈반세포종, 혈관모세포종, 혈관종, 혈관주위세포종, 신경종, 신경절신경종, 신경모세포종, 망막모세포종, 신경초종(예컨대, 청각), 척추 종양;

[0545] 위장(GI)관의 암/종양/암종: 예컨대, 식도, 위(위암), 췌장, 간 및 담도계(간세포 암종(HCC), 예컨대, 소아 HCC, 섬유층판 HCC, 조합 HCC, 방추세포 HCC, 투명세포 HCC, 거대세포 HCC, 암육종 HCC, 경화성 HCC; 간모세포종; 담관암; 담관세포 암종; 간 낭선암종; 혈관육종, 혈관내피종, 평활근육종, 악성 슈반세포종, 섬유육종, 담관 종양 포함), 담낭, 간외담관, 소장(십이지장, 공장, 회장 포함), 대장(맹장, 결장, 직장, 항문 포함; 결장직장암, 위장관 기질 종양(GIST)), 비뇨생식계통(신장, 예컨대, 신우, 신장 세포 암종(RCC), 신장모세포종(윌름스' 종양), 부신종, 그라비츠 종양; 요관; 방광, 예컨대, 요막관암, 요로상피암; 요도, 예컨대, 원위, 팽창막(bulbomembranous), 전립선; 전립선(안드로겐 의존성, 안드로겐 독립적, 거세저항성, 호르몬 독립적, 호르몬 난치성), 음경 포함)의 종양/암종/암;

[0546] 고환의 암/종양/암종: 예컨대, 정상피종, 비-정상피종;

[0547] 부인과 암/종양/암종: 예컨대, 난소, 나팔관, 복막, 자궁경관, 음문, 질, 자궁체(자궁내막, 기저부 포함)의 종양/암종/암;

[0548] 유방의 암/종양/암종: 예컨대, 유방 암종(침윤성 관, 콜로이드, 침윤성 소엽, 관, 샘낭성, 유두, 수질, 점액), 호르몬 수용체 양성 유방암(에스트로겐 수용체 양성 유방암, 프로게스테론 수용체 양성 유방암), HER2 양성 유방암, 삼중 음성 유방암, 유방의 페제트병;

[0549] 내분비계의 암/종양/암종: 예컨대, 내분비선, 갑상선(갑상선 암종/종양; 유두, 여포성, 역형성, 수질), 부갑상선(부갑상선 암종/종양), 부신피질(부신피질 암종/종양), 뇌하수체(프로락틴샘종, 두개 인두종 포함), 흉선, 부신, 송과선, 경동맥 소체, 섬세포 종양, 부신경절의 종양/암종/암, 췌내분비 종양(PET; 비-기능성 PET, PPoma, 가스트린종, 인슐린종, 비포마(VIPoma), 글루카곤종, 소마토스타틴종, GRFoma, ACTHoma), 유암종 종양;

[0550] 연조직의 육종: 예컨대, 섬유육종, 섬유성 조직구증, 지방육종, 평활근육종, 횡문근육종, 혈관육종, 림프혈관육종, 카포시 육종, 사구 종양, 혈관주위세포종, 윤활 육종, 힘줄의 거대세포 종양, 흉막 및 복막의 고립성 섬유종양, 미만성 중피종, 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 과립세포 종양, 투명세포 육종, 멜라닌 슈반세포종, 플렉소육종(plexosarcoma), 신경모세포종, 신경절신경모세포종, 신경상피종, 골외 유잉 육종, 부신경절종, 골외 연골육종, 골외 골육종, 중간엽종, 포상연부육, 상피모양 육종, 외부 간상 종양, 섬유조직형성 소세포 종양;

[0551] 뼈의 육종: 예컨대, 골수종, 망상세포 육종, 연골육종(중심성, 말초, 투명세포, 중간엽 연골육종 포함), 골육종

(방골성, 골막성, 고도의 표면(high-grade surface), 소세포, 방사선-유발 골육종, 파제트 육종 포함), 유잉 종양, 악성 거대세포 종양, 법랑질아세포종, (섬유성) 조직구종, 섬유육종, 척색종, 소원형세포 육종, 혈관내피종, 혈관주위세포종, 골연골종, 유골 골종, 골모세포종, 호산구성육아종, 연골모세포종;

[0552] 중피종: 예컨대, 흉막 중피종, 복막 중피종;

[0553] 피부의 암: 예컨대, 기저페소 암종, 편평세포 암종, 메르켈 세포 암종, 흑색종(피부, 표재 확산(superficial spreading), 악성 검정사마귀, 말단흑자, 결절성, 안구내 흑색종 포함), 광선각화증, 눈꺼풀암;

[0554] 말초 및 중추신경계 및 뇌의 신생물: 예컨대, 성상세포종 (대뇌, 소뇌, 미만성, 원섬유, 역형성, 털모양, 원형질, 대원형세포성), 교모세포종, 신경교종, 희소돌기아교세포종, 희소성상세포종, 뇌실막세포종, 뇌실막모세포종, 맥락총 종양, 수모세포종, 뇌수막종, 슈반세포종, 혈관모세포종, 혈관종, 혈관주위세포종, 신경종, 신경절신경종, 신경모세포종, 망막모세포종, 신경초종(예컨대, 청각), 척추 종양, 신경원성 종양(신경섬유종, 신경초종, 악성 슈반세포종, 신경육종, 신경절신경모세포종, 신경절신경종, 신경모세포종, 크롬친화성세포종, 부신경절종 포함), 생식세포 종양 정상피종, 기형종, 비-정상피종 포함), 흉선 종양(흉선종, 흉선지방종, 흉선 암종, 흉선 유암종 포함), 중간엽 종양(섬유종, 섬유육종, 지방종, 지방육종, 점액종, 중피종, 평활근종, 평활근육종, 횡문근육종, 황색육아종, 중간엽종, 혈관종, 혈관내피종, 혈관주위세포종, 림프관종, 림프관상 주피세조종, 림프관근종 포함);

[0555] 림프종 및 백혈병: 예컨대, B-세포 비회지킨 림프종(NHL)(소림프구성 림프종(SLL), 림프형질세포성 림프종(LPL), 외투세포 림프종(MCL), 여포성 림프종(FL), 미만성 대세포림프종(DLCL), 버킷 림프종(BL) 포함), 버킷 백혈병, T-세포 비회지킨 림프종(역형성 대세포 림프종(ALCL), 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL) 포함), 림프모구성 T-세포 림프종(T-LBL), 성인 T-세포 림프종, 림프모구성 B-세포 림프종(B-LBL), 면역세포종, 만성 B-세포 림프구성 백혈병(B-CLL), 만성 T-세포 림프구성 백혈병(T-CLL) B-세포 소림프구성 림프종(B-SLL), 피부 T-세포 림프종(CTLC), 원발성 중추신경계 림프종(PCNSL), 면역모세포종, 호지킨병(HD)(결절성 림프구 우세 HD(NLPHD), 결절 경화 HD(NSHD), 혼합세포형 HD(MCHD), 림프구-풍부형 전형적 HD, 림프구-결핍 HD(LDHD) 포함), 대형 과립 림프구 백혈병(LGL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성/골수성 백혈병(AML), 급성 림프성/림프모구성 백혈병(ALL), 급성 전골수성 백혈병(APL), 만성 림프구성/림프성 백혈병(CLL), 전림프구성 백혈병(PLL), 모발 세포 백혈병, 만성 골수성/골수성 백혈병(CML), 골수종, 형질세포종, 다발성 골수종(MM), 형질세포종, 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단핵구 백혈병(CMML), JMML(연소성 골수단핵구성 백혈병), 계열 모호 급성 백혈병(acute leukaemia of ambiguous lineage), 골수증식성 신생물, 모구 형질세포양 수지세포 신생물, 초기 T-세포 전구체 백혈병, 자연살해세포 백혈병/림프종, 호산구증가증을 가진 골수성/림프구성 신생물, 골수성 육종, 일과성 비정상 골수발생증(transient abnormal myelopoiesis); 및

[0556] 원발부위불명암(CUP).

[0557] 신체내 특정 개소/장기를 특징으로 하는 위에서 언급된 모든 암/종양/암은 원발성 종양과 이로부터 유래된 전이성 종양 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.

[0558] 위에서 언급된 모든 암/종양/암은 그들의 병리조직학적 분류에 의해 더욱 구별될 수 있다:

[0559] 상피 암, 예컨대, 편평세포 암종(SCC)(제자리 암종, 표재 침습성(superficially invasive), 사마귀 암종, 가성육종, 역형성, 이행세포, 림프상피성), 선암종(AC)(고분화(well-differentiated), 점액, 유두, 다형성 거대세포, 관성(ductal), 소세포, 인환세포(signet-ring cell), 방추세포, 투명세포, 귀리세포, 콜로이드, 선편평성(adenosquamous), 점막표피양, 샘낭포성), 점액성 낭선암종, 샘꽈리세포 암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양(소세포 암종, 부신경절종, 유암종); 종양세포 암종; 및

[0560] 비상피 및 중간엽 암, 예컨대, 육종(섬유육종, 연골육종, 횡문근육종, 평활근육종, 혈관육종, 거대세포 육종, 림프육종, 섬유성 조직구증, 지방육종, 혈관육종, 림프혈관육종, 신경섬유육종), 림프종, 흑색종, 생식세포 종양, 혈액학적 신생물, 혼합 및 미분화형 암종.

[0561] 본 개시내용의 화합물은 1차, 2차 또는 임의의 추가의 치료의 맥락에서 치료적 요법에 사용될 수 있다.

[0562] 본 발명의 화합물은, 선택적으로 또한 방사선요법 및/또는 수술 및/또는 기타 화합물과 조합하여, 위에서 언급된 질환의 예방, 단기 또는 장기 치료에 사용될 수 있다.

[0563] 물론, 이상의 설명은 또한 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량을 투여함으로써 상기 질환을 치료하는 다

양한 방법에서의 본 개시내용의 화합물의 용도뿐만 아니라, 이러한 질환의 치료용의 약제의 제조를 위한 이러한 화합물의 용도, 본 발명의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 본 발명의 이러한 화합물을 포함하는 약제의 제제 및/또는 제조를 포함한다.

[0564] **개시된 화합물을 이용하는 추가의 방법**

[0565] 본 개시내용의 일 양상은 SOS1의 저해를 필요로 하는 대상체에서 이를 저해하는 방법에 관한 것으로, 해당 방법은 대상체에게 본 발명의 SOS1 저해제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0566] 본 개시내용의 다른 양상은 SOS1과 RAS-패밀리 단백질 및/또는 RAC1의 변형을 실시하거나 이를 특징으로 하는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 SOS1 조절과 연관된 질환 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0567] 소정의 실시형태에서, 세포에서 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용을 저해하거나 또는 세포에서 SOS1과 RAC1의 상호작용을 저해하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 세포에 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0568] 소정의 실시형태에서, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0569] 소정의 실시형태에서, 질환은 암일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 질환 또는 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁내막암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, JMML(연소성 골수단핵구성 백혈병), 급성 림프모구성 백혈병/림프종, 림프종, 중추 및 말초 신경계의 종양, 상피 및 비상피 종양 및 중간엽 종양, 방광암, 요로상피암, 위암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 만성 림프구성 백혈병, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0570] 소정의 실시형태에서, 질환은 암일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 질환 또는 암은 췌장암, 폐암, 결장직장암, 담관암, 다발성 골수종, 흑색종, 자궁암, 자궁내막암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 방광암, 요로상피암, 위암, 자궁경부암, 두경부 편평세포암종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 식도암, 만성 림프구성 백혈병, 간세포암, 유방암, 난소암, 전립선암, 교모세포종, 신장암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0571] 소정의 실시형태에서, 질환은 RAS병증(RASopathy)일 수 있거나 또는 이것으로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, RAS병증은 제1형 신경섬유종증(Neurofibromatosis type 1: NF1), 누난 증후군(NS), 다발성 흑자증을 가진 누난 증후군(Noonan Syndrome with Multiple Lentigines: NSML), 모세혈관 기형-동정맥 기형 증후군(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome: CM-AVM), 코스텔로 증후군(Costello Syndrome: CS), 심장-안면-피부 증후군(Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: CFC), 레지우스 증후군(Legius Syndrome) 및 유전성 치은 섬유종증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0572] 본 개시내용의 또 다른 양상은 SOS1을 저해하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 이성질체, 전구약물 또는 호변이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0573] 본 개시내용은 SOS1의 활성을 조절(예컨대, 저해)할 수 있는 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 화합물의 치료적 용도에 관한 것이다.

[0574] 개시된 화합물은 대상체에서 장애를 치료 또는 예방하고/하거나 이의 발병을 예방하는데 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0575] 본 개시내용의 다른 양상은, SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용 및/또는 RAC1의 변형에 의해 영향받는 질환을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다. 본 개시

내용의 다른 양상은, SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용 또는 SOS1과 RAC1의 상호작용의 저해를 특징으로 하는 질환을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

[0576] 본 개시내용의 다른 양상은, 질환을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것으로, 여기서 치료 또는 예방은 SOS1과 RAS-패밀리 단백질의 상호작용의 저해 또는 SOS1과 RA의 상호작용의 저해에 의해 영향받거나 이를 특징으로 한다.

[0577] 본 개시내용의 다른 양상은, 과증식성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 20 μM 이하의 농도의 존재 하에 hSOS1에 의해 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 반응을 저해하지만, 20 μM 이하의 농도에서 EGFR-키나제에 대해서 실질적으로 비활성이고 임상적으로 공지된 돌연변이를 포함하는 H- 또는 N- 또는 K-RAS에 대한 hSOS1의 결합을 저해하는 용도를 위한, 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

[0578] 본 개시내용의 다른 양상은, 과증식성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 20 μM 이하의 농도의 존재 하에 hSOS1에 의해 촉매화된 뉴클레오타이드 교환 반응을 저해하지만, 20 μM 이하의 농도에서 EGFR-키나제에 대해서 실질적으로 비활성이고 본 명세서에 기재된 바와 같은, K-RAS G12C 단백질 또는 다른 Ras 돌연변이체에 대해서 특이적으로 hSOS1의 결합을 저해하는 용도를 위한 약제의 제조를 위한, 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다.

[0579] 다른 양상에서, 본 개시내용은, 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 개시된 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체 또는 호변이성질체의 용도에 관한 것이다.

[0580] 개시된 화합물의 투여는 치료제용의 임의의 투여 방식을 통해서 달성될 수 있다. 이들 방식은 전신 또는 국부 투여, 예컨대, 경구, 비강, 비경구, 정맥내, 트랜스피부, 피하, 질, 협측, 직장 또는 국소 투여 방식을 포함한다. 마찬가지로, 이들은 또한 정맥내(볼루스 및 주입 둘 다), 복강내, 피하 또는 근육내 형태 및 약제학 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 모든 사용 형태로 투여될 수 있다.

[0581] 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 화합물 또는 약제학적 조성물은 고체, 반-고체 또는 액체 투여 형태, 예를 들어, 주사제, 정제, 좌제, 환제, 시간-방출 캡슐, 엘릭시르, 팅크제, 에멀션, 시럽, 분말, 액체, 현탁액 등으로, 때때로 단위 투여량으로 존재할 수 있고, 통상적인 제약 실시와 일치할 수 있다.

[0582] 예시적인 약제학적 조성물은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, a) 희석제, 예를 들어, 정제수, 트라이글리세라이드 오일, 예컨대, 수소화 또는 부분 수소화 식물성 오일 또는 이의 혼합물, 옥수수 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 홍화 오일, 어유, 예컨대, EPA 또는 DHA, 또는 이의 에스터 또는 트라이글리세리드 또는 이의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 이의 유도체, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 나트륨, 사카린, 글루코스 및/또는 글라이신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘염, 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제를 위해 또한; c) 결합제, 예를 들어, 필요한 경우, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 탄산마그네슘, 천연 당, 예컨대, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트래거캔스 또는 알긴산나트륨, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈,; d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 잔탄검, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대, Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라팍, 라브라필, 페세올(peceol), 트랜스큐톨, 캅뮬(capmul) MCM, 캅뮬 PG-12, 캅텍스(captex) 355, 겔루시어(gelucire), 비타민 E TGPS 또는 다른 허용 가능한 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 증진시키는 작용제, 예컨대, 사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-사이클로덱스트린, PEG400, PEG200을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.

[0583] 액체, 특히 주사 가능한 조성물은, 예를 들어, 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대, 예를 들어, 물, 염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중에 용해시키거나 또는 이와 혼합하여 주사가능한 등장성 용액 또는 현탁액을 형성한다. 단백질, 예컨대, 알부민, 킬로마이크론 입자 또는 혈청 단백질을 사용하여 개시된 화합물을 가용화시킬 수 있다.

[0584] 개시된 화합물은 또한 담체로서 프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜을 사용하여; 지방 에멀션 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌제로서 제제화될 수 있다.

[0585] 개시된 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대, 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린을 함유하는, 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들어, 미국 특허 제5,262,564호(이의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기재된 바와 같이, 지질 성분의 필름을 약물의 수용액으로 수화시켜 약물을 캡슐화하는 지질층을 형성한다.

[0586] 개시된 화합물은 또한 개시된 화합물이 커플링되는 개별 담체로서의 단클론성 항체의 사용에 의해 전달될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스판아마이드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리라이신을 포함할 수 있다. 또한, 개시된 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오쏘에스터, 폴리아세탈, 폴리다이하이드로피란, 폴리사이아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다. 일 실시형태에서, 개시된 화합물은 중합체, 예를 들어, 폴리카복실산 중합체 또는 폴리아크릴레이트에 공유 결합되지 않는다.

[0587] 비경구 주사제 투여는 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사 및 주입을 위해 사용된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액 또는 주사 전 액체 중에 용해시키기에 적합한 고체 형태로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다.

[0588] 본 개시내용의 또 다른 양상은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 호변이성질체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0589] 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조될 수 있고, 본 약제학적 조성물은 중량 또는 부피 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 개시된 화합물을 함유할 수 있다.

[0590] 개시된 화합물을 이용하는 투여 요법은, 환자의 유형, 종류, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 이용되는 특정 개시된 화합물을 비롯하여 각종 인자에 따라서 선택된다. 당업계의 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방하거나, 대응하거나 또는 저지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.

[0591] 개시된 화합물의 유효 투여량은, 표시된 효과를 위하여 사용될 경우, 병태를 치료하기 위하여 필요에 따라서 개시된 화합물의 약 0.5mg 내지 약 5000mg의 범위이다. 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 조성물은 개시된 화합물을 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, 또는 5000mg, 또는 용량 리스트에서 하나의 양에서부터 다른 양까지의 범위로 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 자르는 선이 형성될 수 있는 정제의 형태이다.

[0592] **병용 요법**

[0593] 본 발명의 방법은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 요법(예컨대, 비-약물 치료 또는 치료제)와 병용, 즉, 조합하여 사용되는 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 병용 요법은, 예를 들어, 2가지 요법을 조합할 수 있거나 또는 3가지 요법(예컨대, 3가지 치료제의 3중 요법) 또는 그 이상을 조합할 수 있다. 추가의 요법(예컨대, 비-약물 치료 또는 치료제) 중 하나 이상의 투여량은 단독으로 투여된 경우에 표준 투여량으로부터 저감될 수 있다. 예를 들어, 용량은 약물 조합 및 순열로부터 경험적으로 결정될 수 있거나 아이소볼로그래픽 분석(isobolographic analysis)(예컨대, 문헌[Black et al., *Neurology* 65:S3-S6 (2005)])에 의해 추론될 수 있다.

[0594] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 이러한 추가의 요법 전에, 후에 또는 동시에 투여될 수 있다. 조합될 경우, 본 발명의 화합물의 투여량 및 하나 이상의 추가의 요법(예컨대, 비-약물 요법 또는 치료제)의 투여량은 치료 효과(예컨대, 상승 작용 또는 추가 치료 효과)를 제공한다. 본 발명의 화합물 및 항암제와 같은 추가의 요법은, 예컨대, 단일 약제학적 조성물로 함께 투여할 수 있거나, 개별적으로 투여할 수 있고, 개별적으로 투여할 경우, 이는 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 이러한 순차적 투여는 시간 상 가까울 수 있거나 또는 멀리 떨어져 있을 수 있다.

[0595] 몇몇 실시형태에서, 추가의 요법은 부작용 제한제(예컨대, 치료 부작용의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한

제제)의 투여이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 메스꺼움을 치료하는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 메스꺼움을 치료하는 데 사용될 수 있는 제제의 예는 드로나비놀, 그라니세트론, 메토클로프라마이드, 온단세트론 및 프로클로르페라진, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0596] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 요법(예컨대, 수술 또는 방사선 요법)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 치료제(예컨대, 항-혈관신생제, 신호 전달 저해제, 항증식제, 해당작용 저해제, 또는 자가포식 저해제인 화합물 또는 생물학적 제제)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 비-약물 치료(예컨대, 수술 또는 방사선 요법) 및 치료제(예컨대, 항-혈관신생제, 신호 전달 저해제, 항증식제, 해당작용 저해제, 또는 자가포식 저해제인 화합물 또는 생물학적 제제)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2가지 치료제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 3가지 치료제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 4가지 이상의 치료제를 포함한다.

[0597] *비-약물 요법*

[0598] 비-약물 치료의 예는 방사선 요법, 냉동요법(cryotherapy), 온열치료(hyperthermia), 수술(예컨대, 종양 조직의 외과적 절제), 및 T 세포 입양 전달(ACT) 요법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0599] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 수술 후 보조 요법으로 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 수술 전에 신보조 요법으로 사용될 수 있다.

[0600] 방사선 요법은 대상체(예컨대, 포유류(예컨대, 인간))에서 비정상적인 세포 성장을 저해하거나 암과 같은 과증식성 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기술은 당업계에 공지되어 있다. 방사선 요법은 외부 빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위 방사선 수술, 전신 방사선 요법, 방사선 요법 및 영구 또는 일시적 간질 근접 요법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 여러 방법 중 하나 또는 방법의 조합을 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "근접 요법"은 종양 또는 기타 증식성 조직 질환 부위에서 또는 그 근처에서 신체에 삽입된 공간적으로 제한된 방사성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 이 용어는, 제한없이, 방사성 동위 원소(예컨대, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 및 Lu의 방사성 동위 원소)에의 노출을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 세포 컨디셔너로 사용하기에 적합한 방사선원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비제한적인 예로서, 방사선원은 고체 공급원으로서의 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급원으로서의 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마선, 또는 기타 치료용 광선을 방출하는 다른 방사성 핵종과 같은 방사성 핵종일 수 있다. 방사성 물질은 또한 방사성 핵종(들)의 임의의 용액, 예컨대, I-125 또는 I-131의 용액으로 만든 유체일 수 있고, 고체 방사선 핵종, 예컨대, Au-198 또는 Y-90의 작은 입자를 함유하는 적절한 유체의 슬러리를 사용하여 방사성 유체를 생성할 수 있다. 더욱이, 방사성 핵종(들)은 겔 또는 방사성 미소구체로 구현될 수 있다.

[0601] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 죽이거나 성장을 저해할 목적으로 이러한 세포를 방사선 치료에 더 민감하게 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 방사선 치료에 비정상 세포를 감작시키는데 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방사선 치료에 대해 포유 동물의 비정상 세포를 감작시키는 방법에 관한 것이다. 이 방법에서 화합물의 양은 본 명세서에 기재된 이러한 화합물의 유효량을 확인하기 위한 수단에 따라 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 방사선 요법 후 보조 요법으로서 또는 방사선 요법 전에 신 보조 요법으로서 사용될 수 있다.

[0602] 몇몇 실시형태에서, 비-약물 치료는 T 세포 입양 전달(ACT) 요법이다. 몇몇 실시형태에서, T 세포는 활성화된 T 세포이다. T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 변형될 수 있다. CAR 변형된 T(CAR-T) 세포는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, CAR-T 세포는 CAR을 암호화하는 적절한 발현 벡터를 T 세포에 도입함으로써 생성될 수 있다. T 세포의 확장 및 유전적 변형 이전에, T 세포의 공급원은 대상체로부터 얻는다. T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉막 삼출, 비장 조직 및 종양을 포함한 여러 출처에서 얻을 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 당업계에서 이용 가능한 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 바람직한 단백질(예컨대, CAR)을 발현하기 위한 T 세포의 유전적 변형 전에 또는 후에, T 세포는 일반적으로 예를 들어 미국 특허 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 7,572,631; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 및 6,867,041에 기술된 방법을 사용하여 활성화되고 확장될 수 있다.

[0603] *치료제*

[0604] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에 사용되는 화합물일 수 있다.

[0605] 예를 들어, 치료제는 스테로이드일 수 있다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 스테로이드를 포함한다. 적합한 스테로이드는 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알게스톤, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코트(deflazacort), 데소나이드, 데속시메타손, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디푸프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할로시노나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 퓨로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-다이에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트라이암시놀론, 트라이암시놀론 아세토나이드, 트라이암시놀론 베네토나이드, 트라이암시놀론 헥사세토나이드 및 이의 염 또는 유도체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0606] 본 발명의 화합물과의 병용 요법에 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 다음 특허에 기재된 화합물을 포함한다: 미국 특허 번호 6,258,812, 6,630,500, 6,515,004, 6,713,485, 5,521,184, 5,770,599, 5,747,498, 5,990,141, 6,235,764 및 8,623,885 및 국제 특허 출원 WO01/37820, WO01/32651, WO02/68406, WO02/66470, WO02/55501, WO04/05279, WO04/07481, WO04/07458, WO04/09784, WO02/59110, WO99/45009, WO00/59509, WO99/61422, WO00/12089 및 WO00/02871.

[0607] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에 사용되는 생물학적 제제(예컨대, 사이토카인(예컨대, 인터페론 또는 IL-2와 같은 인터류킨))일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 제제는 면역 글로불린 기반 생물학적 제제, 예컨대, 항암 반응을 자극하기 위해 표적에 작용하거나 암에 중요한 항원에 길항하는 단일 클론 항체(예컨대, 인간화 항체, 완전 인간 항체, Fc 융합 단백질 또는 이의 기능적 단편)이다. 항체-약물 접합체도 포함된다.

[0608] 치료제는 관문 저해제일 수 있다. 일 실시형태에서, 관문 저해제는 저해 항체(예컨대, 단클론성 항체와 같은 단일 특이적 항체)이다. 항체는, 예컨대, 인간화될 수 있거나 또는 완전히 인간일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 융합 단백질, 예컨대, Fc-수용체 융합 단백질이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 관문 단백질과 상호 작용하는 작용제, 예컨대, 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 관문 단백질의 리간드와 상호 작용하는 작용제, 예컨대, 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 CTLA-4의 저해제(예컨대, 저해 항체 또는 소분자 저해제)(예컨대, 항-CTLA-4 항체 또는 융합 단백질)이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 PD-1의 저해제 또는 길항제(예컨대, 저해 항체 또는 소분자 저해제)이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 PDL-1의 저해제 또는 길항제(예컨대, 저해 항체 또는 소분자 저해제)이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 PDL-2의 저해제 또는 길항제(예컨대, 저해 항체 또는 Fc 융합 또는 소분자 저해제)(예컨대, PDL-2/Ig 융합 단백질)이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 계열 리간드, 또는 이들의 조합의 저해제 또는 길항제(예컨대, 저해 항체 또는 소분자 저해제)이다. 몇몇 실시형태에서, 관문 저해제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, PDR001(NVS), REGN2810(Sanofi/Regeneron), PD-L1 항체, 예컨대, 아벨루맙, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 피딜리주맙, JNJ-63723283(JNJ), BGB-A317(BeiGene & Celgene), 또는 문헌[Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol.]에 기재된 체크포인트 저해제로, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, AMP224, AMP514/MEDI0680, BMS936559, MED14736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016, IMP321, 리릴루맙, IPH2101, 1-7F9 및 KW-6002를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0609] 치료제는 암 또는 이와 연관된 증상을 치료하는 제제(예컨대, 세포 독성제, 비-펩타이드 소분자, 또는 암 또는 이와 연관된 증상의 치료에 유용한 기타 화합물, 일괄적으로 "항암제")일 수 있다. 항암제는, 예컨대, 화학 요법제 또는 표적 치료제일 수 있다.

[0610] 항암제는 유사 분열 저해제, 삽입 항생제, 성장 인자 저해제, 세포주기 저해제, 효소, 토포아이소머라제 저해제, 생물학적 반응 조절제, 알킬화제, 항대사물질, 엽산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 저해제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포아이소머라제 저해제, 인터페론, 백

금 배위 복합체, 안트라센다이온 치환 우레아, 메틸 히드라진 유도체, 부신피질 저해제, 아드레노코르티코스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐 및 성선 자극 호르몬 유사체를 포함한다. 추가의 항암제는 류코보린(LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀 및 독세탁셀을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 2종 이상의 항암제를 포함한다. 2종 이상의 항암제는 칵테일로 사용하여 병용 투여하거나 별도로 투여할 수 있다. 병용 항암제의 적합한 투여 요법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Saltz et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999), 및 Douillard et al., *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)]에 기재되어 있다.

[0611] 항암제의 다른 비제한적 예는 Gleevec®(이마티닙 메실레이트); Kyprolis®(카필조밉(carfilzomib)); Velcade®(보르테조밉); Casodex(바이칼루타마이드); Iressa®(게피티닙); 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아제티딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라마이드, 트라이에틸렌티오포스포라마이드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카마이신(이의 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인 A; 스펀지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 나이트로수레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생체, 예컨대, 엔디인 항생제(예컨대, 칼리케아미신, 예컨대, 칼리케아미신 감말 및 칼리케아미신 오메갈(예컨대, 문헌[*Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신(dynemicin), 예컨대, 디네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트; 에스페라미신; 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 발색 단백질 엔디인 항생물 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카미노마이신(caminomycin), 카미노마이신, 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 데옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대, 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5- FU); 엽산 유사체, 예컨대, 데노프테린, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신제, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글루코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론, 예컨대, 에포틸론 B; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다아민; 마이탄시노이드, 예컨대, 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 이속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체(JHS Natural Products, 오리건주 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로저마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 트리코테센, 예컨대, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘; 우레탄; 빈데신; 데카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, Taxol®(파클리탁셀), Abraxane®(크레모포가 없는, 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제형), 및 Taxotere®(독세탁셀); 클로람부실; 타목시펜(Nolvadex™); 랄록시펜; 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제; 4-하이드록시타목시펜; 트라이옥시펜; 케옥시펜; LY 117018; 오나프리스톤; 토레미펜(Fareston®); 플루타마이드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤리드, 고세렐린; 클로람부실; Gemzar® 젬시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 백금 배위 복합체, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine®(비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 이리노테칸(예컨대, CPT-11); 토포아이소머라제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르미틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈(예컨대, Xeloda®); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0612] 항암제의 추가의 비제한적인 예는 트라스투주맙(Herceptin®), 베바시주맙(Avastin®), 세툭시맙(Erbitux®), 리툭시맙(Rituxan®), Taxol®, Arimidex®, ABVD, 아비신, 아바고보맙, 아크리딘 카복스아마이드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 알보시딥, 3-아미노피리딘-2-카복스알데하이드 티오세미카바존, 아모나파이드, 안트라센다이온, 항-CD22 면역독소, 항종양제(예컨대, 세포주기 비특이적 항종양제 및 본 명세서에 기재된 기타 항종양제), 항종양원성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다르, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭시민, CBV(화학 요법), 칼리쿨린, 다이클로로아세트산, 디스코더몰라이드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에리불린, 엑사테칸, 엑시설린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학 요법, IT-101, 이멕손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도마이드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파마이드, 미토졸로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 포포, 픽산트론, 프로테아좀 저해제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라마이드 A, 사파시타빈, 스탄포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0613] 항암제의 추가의 비제한적인 예는 천연 산물, 예컨대, 빈카 알카로이드(예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈), 에피디포도필로톡신(예컨대, 에토포사이드 및 테니포사이드), 항생제(예컨대, 닥티노마이신(악티노마이신 D), 다우노루비신 및 이다루비신), 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신), 미토마이신, 효소(예컨대, L-아스파라긴을 전신으로 대사하고 자체 아스파라긴을 합성할 능력이 없는 세포를 박탈하는 L-아스파라기나제), 항 혈소판제, 항증식/유사분열 방지 알킬화제, 예컨대, 질소 머스타드(예컨대, 메클로레타민, 사이클로포스파마이드 및 유사체, 멜팔란, 및 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예컨대, 헥사메틸멜라아민 및 티오테파), CDK 저해제(예컨대, CDK 4/6 저해제, 예컨대, 리보시클립, 아베마시클립 또는 팔보시클립), 셀리시클립, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, 디나시클립, P27-00, AT-7519, RGB286638, 및 SCH727965), 알킬 설포네이트(예컨대, 부설판), 나이트로소우레아(예컨대, 카무스틴(BCNU) 및 유사체, 및 스트렙토조신), 트라젠-다카바지닌(DTIC), 항증식/유사분열 방지 항 대사산물, 예컨대, 엽산 유사체, 피리미딘 유사체(예컨대, 플루오로우라실, 플록스우리딘, 및 시타라빈), 퓨린 유사체 및 관련 저해제(예컨대, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴, 및 2-클로로데옥시아데노신), 아로마타제 저해제(예컨대, 아나스트로졸, 엑세메스탄 및 레트로졸), 및 백금 배위 복합체(예컨대, 시스플라틴 및 카보플라틴), 프로카바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제(예컨대, 트라이코스타틴, 나트륨 부티레이트, 아피시단, 수베로일 아닐라이드 하이드로아믹산, 보리노스타트, LBH 589, 로미뎁신, ACY-1215 및 파노비노스타트), mTOR 저해제(예컨대, 비스투세르팁, 템시롤리무스, 에버로니무스, 리다포롤리무스, 및 시롤리무스), KSP(Eg5) 저해제(예컨대, Array 520), DNA 결합제(예컨대, Zalypsis®), PI3K 저해제, 예컨대, PI3K 델타 저해제(예컨대, GS-1101 및 TGR-1202), PI3K 델타 및 감마 저해제(예컨대, CAL-130), 코판리십, 알펠리십 및 이델랄리십; 다중-키나제 저해제(예컨대, TG02 및 소라페닙), 호르몬(예컨대, 에스트로겐) 및 호르몬 작용제, 예컨대, 류틴화 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 작용제(예컨대, 고세렐린, 류프롤리드 및 트립토렐린), BAFF-중화 항체(예컨대, LY2127399), IKK 저해제, p38MAPK 저해제, 항-IL-6(예컨대, CNTO328), 텔로머라제 저해제(예컨대, GRN 163L), 오로라 키나제 저해제(예컨대, MLN8237), 세포 표면 단클론성 항체(예컨대, 항-CD38 (HUMAX-CD38), 항-CSI(예컨대, 엘로투주맙), HSP90 저해제(예컨대, 17 AAG 및 KOS 953), P13K/Akt 저해제(예컨대, 페리포신), Akt 저해제(예컨대, GSK-2141795), PKC 저해제(예컨대, 엔자스타우린), FTI(예컨대, Zarnestra™), 항-CD138(예컨대, BT062), Torc1/2 특이적 키나제 저해제(예컨대, INK128), ER/UPR 표적화제(예컨대, MKC-3946), cFMS 저해제(예컨대, ARRY-382), JAK1/2 저해제(예컨대, CYT387), PARP 저해제(예컨대, 올라파립 및 벨리파립(ABT-888)) 및 BCL-2 길항제를 포함한다.

[0614] 몇몇 실시형태에서, 항암제는 메클로레타민, 캄프토테신, 이포스파마이드, 타목시펜, 랄록시펜, 젬시타빈, Navelbine®, 소라페닙, 또는 이들의 임의의 유사체 또는 유도체 변이체로부터 선택된다.

[0615] 몇몇 실시형태에서, 항암제는 ALK 저해제이다. ALK 저해제의 비제한적인 예는 세리티닙, TAE-684(NVP-TAE694), PF02341066(크리조티닙 또는 1066), 알렉티닙; 브리가티닙; 엔트렉티닙; 엔사르티닙(X-396); 로를라티닙; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; CT-707; TPX-0005 및 AP26113을 포함한다. ALK 키나제 저해제의 추가 예는 WO05016894의 실시예 3 내지 39에 기재되어 있다.

[0616] 몇몇 실시형태에서, 항암제는 수용체 타이로신 키나제(RTK)/성장 인자 수용체(예컨대, SHP2 저해제(예컨대, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, JAB-3068)의 하류 구성원의 저해제, SOS1 저해제(예컨대, BI-1701963), Raf 저해제, MEK 저해제, ERK 저해제, PI3K 저해제, PTEN 저해제, AKT 저해제, 또는 mTOR 저해제(예컨대,

mTORC1 저해제 또는 mTORC2 저해제)이다. 몇몇 실시형태에서, 항암제는 JAB-3312이다. 몇몇 실시형태에서, 항암제는 Ras 저해제(예컨대, AMG 510, MRTX1257, LY349946, MRTX849, ARS-3248(JNJ-74699157) 또는 ARS-1620), Ras 백신, 또는 Ras의 발암 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키도록 설계된 다른 치료 양식이다.

[0617] 몇몇 실시형태에서, Ras 단백질은 야생형이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 Ras 돌연변이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 돌연변이는 하기로부터 선택된다:

[0618] 하기의 K-Ras 돌연변이체: G12D, G12V, G12C, G13D, G12R, G12A, Q61H, G12S, A146T, G13C, Q61L, Q61R, K117N, A146V, G12F, Q61K, L19F, Q22K, V14I, A59T, A146P, G13R, G12L 또는 G13V, 및 이들의 조합;

[0619] 하기의 H-Ras 돌연변이체: Q61R, G13R, Q61K, G12S, Q61L, G12D, G13V, G13D, G12C, K117N, A59T, G12V, G13C, Q61H, G13S, A18V, D119N, G13N, A146T, A66T, G12A, A146V, G12N 또는 G12R, 및 이들의 조합; 및

[0620] 하기의 N-Ras 돌연변이체: Q61R, Q61K, G12D, Q61L, Q61H, G13R, G13D, G12S, G12C, G12V, G12A, G13V, G12R, P185S, G13C, A146T, G60E, Q61P, A59D, E132K, E49K, T50I, A146V 또는 A59T, 및 이들의 조합;

[0621] 또는 전술한 것들의 임의의 조합(예컨대, K-Ras G12C와 K-Ras G13C 둘 다). 몇몇 실시형태에서, 암은 G12C, G13C, G12A, G12D, G13D, G12S, G13S, G12V 및 G13V로 이루어진 군으로부터 선택된 Ras 돌연변이를 포함한다.

[0622] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 치료제는 MAP 키나제(MAPK) 경로의 저해제(또는 "MAPK 저해제")이다. MAPK 저해제는 문헌[Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784]에 기재된 하나 이상의 MAPK 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, MAPK 저해제는 트라메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, 코비메티닙, LErafAON(NeoPharm), ISIS 5132; 베무라페닙, 피마세르팁, TAK733, RO4987655(CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; 레파메티닙(RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330(ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766(Roche, 문헌[PLoS One. 2014 Nov 25;9(11)]에 기재됨); 및 GSK1120212(또는 JTP-74057, 문헌[Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000]에 기재됨) 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0623] 몇몇 실시형태에서, 항암제는 RAS-RAF-ERK 또는 PI3K-AKT-TOR 또는 PI3K-AKT 신호 전달 경로의 파괴자(disrupter) 또는 저해제이다. PI3K/AKT 저해제는 문헌[Cancers (Basel) 2015 Sep; 7(3): 1758-1784]에 기재된 하나 이상의 PI3K/AKT 저해제를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, PI3K/AKT 저해제는 NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0624] 몇몇 실시형태에서, 항암제는 PD-1 또는 PD-L1 길항제이다.

[0625] 몇몇 실시형태에서, 추가 치료제는 EGFR 저해제, IGF-1R 저해제, MEK 저해제, PI3K 저해제, AKT 저해제, TOR 저해제, MCL-1 저해제, BCL-2 저해제, SHP2 저해제, 프로테아좀 저해제 및 면역 요법을 포함한다.

[0626] IGF-1R 저해제는 린시티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0627] EGFR 저해제에는 소분자 길항제, 항체 저해제 또는 특정 안티센스 뉴클레오타이드 또는 siRNA를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. EGFR의 유용한 항체 저해제는 세툭시맙(Erbitux®), 파니투무맙(Vectibix®), 잘루투무맙, 니모투주맙 및 마투주맙을 포함한다. 추가의 항체-기반 EGFR 저해제는 천연 리간드에 의한 EGFR 활성화를 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있는 임의의 항-EGFR 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 항체-기반 EGFR 저해제의 비제한적인 예는 문헌[Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; 및 Yang et al., Cancer Res.1999, 59:1236-1243]에 기재된 것들을 포함한다. EGFR 저해제는 단클론성 항체 Mab E7.6.3(Yang, 1999 상기 참조), 또는 Mab C225(ATCC 수탁 번호 HB-8508), 또는 이의 결합 특이성을 갖는 항체 또는 항체 단편일 수 있다.

[0628] EGFR의 소분자 길항제는 게피티닙(Iressa®), 에를로티닙(Tarceva®), 및 라파티닙(TykerB®)을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Yan et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; 및 Paez et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500] 참조. 소분자 EGFR 저해제의 추가의 비제한적인 예는 다음 특허 공보에 기재된 임의의 EGFR 저해제 및 이러한 EGFR 저해제의 모든 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다: EP 0520722; EP 0566226; WO96/33980; 미국 특허 번호 5,747,498; WO96/30347; EP 0787772; WO97/30034; WO97/30044; WO97/38994; WO97/49688; EP 837063;

WO98/02434; WO97/38983; WO95/19774; WO95/19970; WO97/13771; WO98/02437; WO98/02438; WO97/32881; DE 19629652; WO98/33798; WO97/32880; WO97/32880; EP 682027; WO97/02266; WO97/27199; WO98/07726; WO97/34895; WO96/31510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; 미국 특허 번호 5,789,427; 미국 특허 번호 5,650,415; 미국 특허 번호 5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; 및 WO92/20642. 소분자 EGFR 저해제의 추가의 비제한적인 예는 문헌[Traxler et al., Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625]에 기재된 임의의 EGFR 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, EGFR 저해제는 오시머티닙(osimertinib)이다.

[0629] MEK 저해제에는 피마세르팁, 셀루메티닙, 코비메티닙(Cotellic®), 트라메티닙(Mekinist®) 및 비니메티닙(Mektovi®)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, MEK D67N; P124L; P124S; 및 L177V으로부터 선택된 클래스 I MEK1 돌연변이인 MEK 돌연변이를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, MEK 돌연변이는 ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N으로부터 선택된 클래스 II MEK1 돌연변이이다.

[0630] PI3K 저해제는 워트만닌(wortmannin); WO06/044453에 기재된 17-하이드록시워트만닌 유사체; 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리딘-4-일]모르폴린(픽티리십 또는 GDC-0941로도 알려져 있으며, WO09/036082 및 WO09/055730에 기재됨); 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디하이드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오니트릴(BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로도 알려져 있으며, WO06/122806에 기재됨); (S)-1-(4-((2-(2-아미노피리딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-하이드록시프로판-1-온(WO08/070740에 기재됨); LY294002(2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온(Axon Medchem으로부터 입수 가능); PI 103 하이드로클로라이드(3-[4-(4-모르폴리닐피리도-[3',2':4,5]퓨로[3,2-d]피리딘-2-일] 페놀 하이드로클로라이드(Axon Medchem으로부터 입수 가능); PIK 75(2-메틸-5-나이트로-2-[(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸렌]-1-메틸하이드라자이드-벤젠설폰산, 모노하이드로클로라이드)(Axon Medchem으로부터 입수 가능); PIK 90(N-(7,8-디메톡시-2,3-디하이드로-이미다조[1,2-c]퀴나졸린-5-일)-니코틴아마이드(Axon Medchem으로부터 입수 가능); AS-252424(5-[1-[5-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-퓨란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-다이온(Axon Medchem으로부터 입수 가능); TGX-221(7-메틸-2-(4-모르폴리닐)-9-[1-(페닐아미노)에틸]-4H-피리도-[1,2-a]피리딘-4-온(Axon Medchem으로부터 입수 가능); XL-765; 및 XL-147을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 PI3K 저해제는 데메톡시비리딘, 페리포신, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, 팔로미드(Palomid) 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TGI 00-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 및 AEZS-136를 포함한다.

[0631] AKT 저해제는 Akt-1-1(Aktl을 저해함)(Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); Akt-1-1,2(Akl 및 2를 저해함)(Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome(예컨대, 문헌[Jin et al., Br. J. Cancer 2004, 91: 1808-12]); 1-H-이미다조[4,5-c]피리디닐 화합물(예컨대, WO 05/011700); 인돌-3-카비놀 및 이의 유도체(예컨대, 미국 특허 번호 6,656,963; 문헌[Sarkar and Li J Nutr. 2004, 134(12 Suppl):3493S-3498S]); 페리포신(예컨대, Akt 막 국소화를 방해함; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52); 포스파티딜이노시톨 에터 지질 유사체(예컨대, 문헌[Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97]); 및 트라이시리빈(TCN 또는 API-2 또는 NCI 식별자: NSC 154020; Yang et al., Cancer Res. 2004, 64:4394-9)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0632] mTOR 저해제는 ATP-경쟁적 mTORC1/mTORC2 저해제, 예컨대, PI-103, PP242, PP30; 토린 1; FKBP12 인핸서; 4H-1-벤조피란-4-온 유도체; 및 템시롤리무스(Torisel®); 에버로니무스(Afinitor®; WO94/09010); 리다포롤리무스(데포롤리무스 또는 AP23573로도 알려짐); 라팔로그, 예를 들어, WO98/02441 및 WO01/14387에 기재된 바와 같이, 예를 들어 AP23464 및 AP23841; 40-(2-하이드록시에틸)라파마이신; 40-[3-하이드록시(하이드록시메틸)메틸프로파노에이트]-라파마이신(CC1779로도 알려짐); 40-에피-(테트라졸리트)-라파마이신(ABT578이라고도 함); 32-데옥소라파마이신; 16-펜티닐옥시-32(S)-디하이드로라파니신; WO05/005434에 개시된 유도체; 미국 특허 번호 5,258,389, 5,118,677, 5,118,678, 5,100,883, 5,151,413, 5,120,842, 및 5,256,790, 및 WO94/090101, WO92/05179, WO93/111130, WO94/02136, WO94/02485, WO95/14023, WO94/02136, WO95/16691, WO96/41807, WO96/41807, 및 WO2018204416에 개시된 유도체; 및 인-함유 라파마이신 유도체(예컨대, WO05/016252)를 포함하는 라파마이신(시롤리무스로도 알려짐) 및 이의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, mTOR 저해제는 RMC-5552와 같은 이중 입체(bisteric) 저해제(예컨대, WO2018204416, WO2019212990 및 WO2019212991 참조)이다.

[0633] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 BRAF 저해제는 예를 들어 베무라페닙, 다브라페닙 및 엔코라페닙을 포함한다. BRAF는 클래스 3 BRAF 돌연변이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 클래스 3 BRAF 돌연변이는 인간 BRAF에서 하기 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R 및 A762E.

[0634] MCL-1 저해제에는 AMG-176, MIK665 및 S63845를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 골수성 세포 백혈병-1(MCL-1) 단백질은 B-세포 림프종-2(BCL-2) 단백질 계열의 주요 항-세포자멸사 구성원 중 하나이다. MCL-1의 과발현은 종양 진행 및 기존의 화학 요법뿐만 아니라 ABT-263과 같은 BCL-2 저해제를 포함한 표적 치료제에 대한 내성과 밀접한 관련이 있다.

[0635] 몇몇 실시형태에서, 추가의 치료제는 SHP2 저해제이다. SHP2는 증식, 분화, 세포주기 유지 및 이동을 포함하는 다양한 세포 기능에 기여하는 PTPN11 유전자에 의해 암호화된 비-수용체 단백질 타이로신 포스파타제이다. SHP2는 두 개의 N-말단 Src 상동성 2 도메인(N-SH2 및 C-SH2), 촉매 도메인(PTP) 및 C-말단 꼬리를 갖는다. 두 개의 SH2 도메인은 SHP2의 세포 내 위치 및 기능 조절을 제어한다. 분자는 N-SH2 및 PTP 도메인 둘 다의 잔기를 포함하는 결합 네트워크에 의해 안정화된 비활성, 자가 저해된 형태로 존재한다. 예를 들어, 수용체 타이로신 키나제(RTK)를 통해 작용하는 사이토카인 또는 성장 인자에 의한 자극은 촉매 부위에 노출되어 SHP2의 효소 활성화를 초래한다.

[0636] SHP2는 RAS-미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK), JAK-STAT 또는 포스포이노시톨 3-키나제-AKT 경로를 통한 신호 전달에 관여한다. PTPN11 유전자 및 이후 SHP2의 돌연변이는 누난 증후군 및 다발성 흑자 증후군(Leopard Syndrome)과 같은 여러 인간 발달 질환뿐만 아니라 연소성 골수단핵구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 및 유방, 폐 및 결장의 암과 같은 인간 암에서 확인되었다. 이러한 돌연변이 중 일부는 SHP2의 자가-저해 형태를 불안정하게 만들고 SHP2의 자가활성화 또는 향상된 성장 인자 구동 활성화를 촉진시킨다. 그러므로, SHP2는 암을 비롯한 다양한 질환의 치료를 위한 새로운 치료법 개발에 매우 매력적인 표적이 된다. RAS 경로 저해제(예를 들어, MEK 저해제)와 조합된 SHP2 저해제(예를 들어, RMC-4550 또는 SHP099)는 시험관 내에서 여러 암 세포주(예를 들어, 췌장, 폐, 난소 및 유방 암)의 증식을 억제하는 것으로 나타났다. 따라서, SHP2 저해제와 RAS 경로 저해제를 포함하는 병용 요법은 광범위한 악성 종양에서 종양 내성을 예방하기 위한 일반적인 전략이 될 수 있었고, SOS1 저해제와의 삼중 병용 저해제의 기초를 형성할 수 있다.

[0637] 당업계에 공지된 이러한 SHP2 저해제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 문헌[Chen *et al. Mol Pharmacol.* 2006, *70*, 562; Sarver *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793; Xie *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734; 및 Igbe *et al.*, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734]; 및 PCT 출원 공개: WO2015107493; WO2015107494; WO201507495; WO2016203404; WO2016203405; WO2016203406; WO2011022440; WO2017156397; WO2017079723; WO2017211303; WO2012041524; WO2017211303; WO2019051084; WO2017211303; US20160030594; US20110281942; WO2010011666; WO2014113584; WO2014176488; WO2017100279; WO2019051469; US8637684; WO2007117699; WO2015003094; WO2005094314; WO2008124815; WO2009049098; WO2009135000; WO2016191328; WO2016196591; WO2017078499; WO2017210134; WO2018013597; WO2018129402; WO2018130928; WO20181309928; WO2018136264; WO2018136265; WO2018160731; WO2018172984; 및 WO2010121212, 이들 각각은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0638] 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 활성 부위에서 결합한다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 혼합형 비가역적 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 알로스테릭 부위, 예컨대, 비공유 알로스테릭 저해제에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 공유 SHP2 저해제, 예컨대, 포스파타제의 활성 부위 외부에 있는 시스테인 잔기(C333)를 표적으로 하는 저해제이다. 몇몇 실시형태에서 SHP2 저해제는 가역적 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 비가역적 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 SHP099이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 TNO155이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 RMC-4550이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 RCM-4630이다. 몇몇 실시형태에서, SHP2 저해제는 JAB-3068이다.

[0639] 프로테아좀 저해제는 카필조밉(Kyprolis®), 보르테조밉(Velcade®) 및 오프로조밉을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0640] 면역 요법은 단클론성 항체, 면역 조절 이미드(IMiD), GITR 작용제, 유전자 조작된 T-세포(예컨대, CAR-T 세포), 이중 특이적 항체(예컨대, BiTE) 및 항-PD-1, 항-PDL-1, 항-CTLA4, 항-LAG1 및 항-OX40 제제)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0641] 면역 조절제(IMiD)는 이미드기를 함유하는 면역 조절 약물(면역 반응을 조절하는 약물)의 한 종류이다. IMiD 클래스는 탈리도마이드와 그 유사체(레날리도마이드, 포말리도마이드 및 아프레밀라스트)를 포함한다.

[0642] 예시적인 항-PD-1 항체 및 이의 사용 방법은 문헌[Goldberg et al., Blood 2007, 110(1):186-192; Thompson et al., Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761]; 및 WO06/121168 A1)뿐만 아니라 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0643] GITR 작용제는 GITR 융합 단백질 및 항-GITR 항체(예컨대, 2가 항-GITR 항체), 예컨대, 미국 특허 번호 6,111,090, 미국 특허 번호 8,586,023, WO2010/003118 및 WO2011/090754에 기재된 GITR 융합 단백질; 또는 예를 들어 미국 특허 번호7,025,962, EP 1947183, 미국 특허 번호 7,812,135, 미국 특허 번호 8,388,967, 미국 특허 번호 8,591,886, 미국 특허 번호 7,618,632, EP 1866339, 및 WO2011/028683, WO2013/039954, WO05/007190, WO07/133822, WO05/055808, WO99/40196, WO01/03720, WO99/20758, WO06/083289, WO05/115451, 및 WO2011/051726에 기재된 항-GITR 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0644] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 항-혈관신생제이다. 항-혈관신생제는 시험관 내 합성으로 제조된 화학 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성 핵종, 및 이들의 조합 및 접합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항-혈관신생제는 작용제, 길항제, 알로스테릭 조절제, 독소일 수 있거나, 보다 일반적으로 이의 표적을 억제 또는 자극(예컨대, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제)하는 작용을 하여 세포 사멸을 촉진하거나 세포 성장을 억제할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-혈관신생제를 포함한다.

[0645] 항-혈관신생제는 MMP-2(매트릭스-메탈로프로티나제 2) 저해제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로티나제 9) 저해제, 및 COX-II(사이클로옥시게나제 11) 저해제일 수 있다. 항-혈관신생제의 비제한적인 예에는 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD001), 소라페닙, 수니티닙, 및 베바시주맙이 포함된다. 유용한 COX-II 저해제의 예에는 알레콕십, 발데콕십, 및 로페콕십이 포함된다. 유용한 매트릭스 메탈로프로티나제 저해제의 예는 WO96/33172, WO96/27583, WO98/07697, WO98/03516, WO98/34918, WO98/34915, WO98/33768, WO98/30566, WO90/05719, WO99/52910, WO99/52889, WO99/29667, WO99007675, EP0606046, EP0780386, EP1786785, EP1181017, EP0818442, EP1004578, 및 US20090012085, 및 미국 특허 번호 5,863,949 및 5,861,510에 기재되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 저해제는 MMP-1을 억제하는 활성이 거의 또는 전혀 없는 것들이다. 더 바람직한 것은 다른 매트릭스-메탈로프로티나제(즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 것이다. MMP 저해제의 일부 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0646] 추가의 예시적인 항-혈관신생제는 KDR(키나제 도메인 수용체) 저해제(예컨대, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역), 항-VEGF 제제(예컨대, VEGF에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 VEGF 수용체 또는 이의 리간드 결합 영역), 예를 들어 VEGF-TRAP™ 및 항-VEGF 수용체 제제(예컨대, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), EGFR 저해제(예컨대, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), 예컨대, Vectibix®(파니투무맙), 에를로티닙(Tarceva®), 항-Angl 및 항-Ang2 제제(예컨대, 거기에 또는 이의 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 예를 들어, Tie2/Tek), 및 항-Tie2 키나제 저해제(예컨대, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다. 다른 항-혈관신생제에는 Campath, IL-8, B-FGF, Tek 길항제(US2003/0162712; US6,413,932), 항-TWEAK 제제(예컨대, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항제; US6,727,225 참조), 이의 리간드에 대한 인테그린의 결합을 길항하는 ADAM 디스틴테그린 도메인(US 2002/0042368), 특이적으로 결합하는 항-eph 수용체 또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역(미국 특허 번호 5,981,245; 5,728,813; 5,969,110; 6,596,852; 6,232,447; 6,057,124 및 이의 특허 계열 구성원) 및 항-PDGF-BB 길항제(예컨대, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 및 PDGFR 키나제 저해제(예컨대, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)을 포함한다. 추가의 항-혈관신생제는 SD-7784(Pfizer, 미국); 실렌지티드(Merck KGaA, 독일, EPO 0770622); 페갑타닙 옥타소듐(Gilead Sciences, 미국); 알파스타틴(BioActa, 영국); M-PGA(Celgene, 미국, US 5712291); 일로마스타트(Arriva, 미국, US5892112); 에막사닙(Pfizer, 미국, US 5792783); 바탈라닙(Novartis, 스위스); 2-메톡시에스트라디올(EntreMed, 미국); TLC ELL-12(Elan, 아일랜드); 아네코르타브 아세테이트(Alcon, 미국); 알파-D148 Mab(Amgen, 미국); CEP-7055(Cephalon, 미국); 항-Vn Mab(Crucell, 네덜란드), DACantiangiogenic(ConjuChem, 캐나다); 안지오시딘(InKine Pharmaceutical, 미국); KM-2550(Kyowa Hakko, 일본); SU-0879(Pfizer, 미국); CGP-79787(Novartis, 스위스, EP 0970070); ARGENT 기술(Ariad, 미국); YIGSR-Stealth(Johnson & Johnson, 미

국); 피브리노겐-E 단편(BioActa, 영국); 혈관신생 저해제(Trigen, 영국); TBC-1635(Encysive Pharmaceuticals, 미국); SC-236(Pfizer, 미국); ABT-567(Abbott, 미국); 메타스타틴(EntreMed, 미국); 마스핀(maspin)(Sosei, 일본); 2-메톡시에스트라디올(Oncology Sciences Corporation, 미국); ER-68203-00(IV AX, 미국); BeneFin(Lane Labs, 미국); Tz-93(Tsumura, 일본); TAN-1120(Takeda, 일본); FR-111142(Fujisawa, 일본, JP 02233610); 혈소판 인자 4(RepliGen, 미국, EP 407122); 혈관 내피 성장 인자 길항제(Borean, 덴마크); 베바시주맙(pINN)(Genentech, 미국); 혈관신생 저해제(SUGEN, 미국); XL 784(Exelixis, 미국); XL 647(Exelixis, 미국); MAb, alpha5beta3 인테그린, 2세대(Applied Molecular Evolution, 미국 및 Medlmmune, 미국); 엔자스타우린 하이드로클로라이드(Lilly, 미국); CEP 7055(Cephalon, 미국 및 Sanofi-Synthelabo, 프랑스); BC 1(Genoa Institute of Cancer Research, 이탈리아); rBPI 21 및 BPI-유래 항 혈관신생(XOMA, 미국); PI 88(Progen, 호주); 실렌지티드(Merck KGaA, 독일; 독일 뮌헨 기술 대학교, 미국 스크립스 클리닉 및 연구 재단); AVE 8062(Ajinomoto, 일본); AS 1404(뉴질랜드 암 연구소); SG 292(Telios, 미국); 엔도스타틴(미국 보스턴 아동 병원); ATN 161(Attenuon, 미국); 2-메톡시에스트라디올(미국 보스턴 아동 병원); ZD 6474(AstraZeneca, 영국); ZD 6126(영국 Angiogene Pharmaceuticals); PPI 2458(Praecis, 미국); AZD 9935(AstraZeneca, 영국); AZD 2171(AstraZeneca, 영국); 바탈라닙(pINN)(Novartis, 스위스 및 Schering AG, 독일); 조직 인자 경로 저해제(EntreMed, 미국); 페갑타닙(Pinn)(Gilead Sciences, 미국); 잔토리졸(한국 연세대학교); 백신, 유전자 기반, VEGF-2(미국 스크립스 클리닉 및 연구 재단); SPV5.2(Supratek, 캐나다); SDX 103(미국 샌디에이고 소재 캘리포니아 대학교); PX 478(ProlX, 미국); METASTATIN(미국 EntreMed); 트로포닌 I(미국 하버드 대학교); SU 6668(SUGEN, 미국); OXI 4503(OXiGENE, 미국); o-구아니딘(Dimensional Pharmaceuticals, 미국); 모투포라민 C(캐나다 브리티시 컬럼비아 대학교); CDP 791(Celltech Group, 영국); 아티프리모드(pINN)(GlaxoSmithKline, 영국); E 7820(Eisai, 일본); CYC 381(미국 하버드 대학교); AE 941(Aeterna, 캐나다); 백신, 혈관 형성(EntreMed, 미국); 유로키나제 플라스미노겐 활성화 저해제(Dendreon, 미국); 오글루파나이드(pINN)(Melmotte, 미국); HIF-lalfa 저해제(Xenova, 영국); CEP 5214(Cephalon, 미국); BAY RES 2622(Bayer, 독일); 안지오시딘,(InKine, 미국); A6(Angstrom, 미국); KR 31372(한국 화학 연구원); GW 2286(GlaxoSmithKline, 영국); EHT 0101(ExonHit, 프랑스); CP 868596(Pfizer, 미국); CP 564959(OSI, 미국); CP 547632(Pfizer, 미국); 786034(GlaxoSmithKline, 영국); KRN 633(Kirin Brewery, 일본); 약물 전달 시스템, 안내(안구내), 2-메톡시에스트라디올; 안지넥스(Maastricht University, 네덜란드 및 Minnesota University, 미국); ABT 510(Abbott, 미국); AAL 993(Novartis, 스위스); VEGI(ProteomTech, 미국); 종양 괴사 인자-알파 저해제; SU 11248(Pfizer, 미국 및 SUGEN, 미국); ABT 518(Abbott, 미국); YH16(Yantai Rongchang, 중국); S-3APG(미국 보스턴 아동 병원 및 EntreMed, 미국); MAb, KDR(ImClone Systems, 미국); MAb, 알파5 베타(Protein Design, 미국); KDR 키나제 저해제(Celltech Group, 영국 및 Johnson & Johnson, 미국); GFB 116(미국 사우스 플로리다 대학교 및 미국 예일 대학교); CS 706(Sankyo, 일본); 콤브레타스타틴 A4 전구 약물(미국 애리조나 주립대 학교); 콘드로이티나제 AC(IBEX, 캐나다); BAY RES 2690(Bayer, 독일); AGM 1470(미국 하버드 대학교, Takeda, 일본, 및 TAP, 미국); AG 13925(Agouron, 미국); 테트라티오몰리브데이트(미국 미시간 대학교); GCS 100(Wayne State University, 미국) CV 247(Ivy Medical, 영국); CKD 732(한국 종근당); 이르소글라딘(Nippon Shinyaku, 일본); RG 13577(Aventis, 프랑스); WX 360(Wilex, 독일); 스쿠알라민(Genaera, 미국); RPI 4610(Sirna, 미국); 헤파라나제 저해제(InSight, Israel); KL 3106(한국 코오롱); 호노키올(Honokiol)(Emory University, 미국); ZK CDK(Schering AG, 독일); ZK Angio(Schering AG, 독일); ZK 229561(Novartis, 스위스 및 Schering AG, 독일); XMP 300(XOMA, 미국); VGA 1102(Taisho, 일본); VE-cadherin-2 길항제(ImClone Systems, 미국); 바소스타틴(미국 국립 보건원); Flk-1(ImClone Systems, 미국); TZ 93(Tsumura, 일본); TumStatin(Beth Israel Hospital, 미국); 절단된 가용성 FLT 1(혈관 내피 성장 인자 수용체 1)(Merck & Co, 미국); Tie-2 리간드(Regeneron, 미국); 및 트롬보스폰딘 1 저해제(Allegheny Health, Education and Research Foundation, 미국)을 포함한다.

[0647] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가의 예는 간세포 성장 인자(HGF, 산란 인자(Scatter Factor)라고도 공지됨)의 길항제와 같이 성장 인자의 활성을 특이적으로 결합하고 억제하는 작용제(예컨대, 항체, 항원 결합 영역, 또는 가용성 수용체), 및 수용체 c-Met에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역을 포함한다.

[0648] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 자가포식 저해제이다. 자가포식 저해제는 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시 클로로퀸(Plaquenil™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복스아마이드 리보사이드(AICAR), 오카다산, 유형 2A 또는 유형 1, cAMP의 유사체의 단백질 포스파타제를 억제하는 자가포식 억제 조류 독소, 및 아데노신, LY204002, N6-머캅토퓨린 리보사이드, 및 빈블라스틴과 같이 cAMP 수준을 상승시키는 약물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 또한, ATG5(자가포식에 연루)를 포함하지만, 이것으로

제한되지 않는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA가 또한 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 자가포식 저해제를 포함한다.

[0649] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 또 다른 예는 항-종양제이다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 요법은 항-종양제를 포함한다. 항-종양제의 비제한적인 예로는 아세만난, 아클라루비신, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레불린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안세르(ancer), 안세스팀(ancestim), 아르글라빈(arglabin), 삼산화비소, BAM-002(Novelos), 벡사로텐, 바이칼루타마이드, 브록수리딘, 카페시타빈, 셀몰류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트리마졸, 시타라빈 옥포페이트, DA 3030(Dong-A), 다클리주맙, 데닐류킨 디프티톡스, 데스로렐린, 덱스라족산, 딜라젭, 도세탁셀, 도코사놀, 독세르칼시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카무스틴, 시타라빈, 플루오로우라실, HIT 디클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에델포신, 에드레콜로맙, 에플로르미틴, 에미테푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포사이드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시설린드, 파드로졸, 필그라스팀, 피나스테리드, 플루다라빈 포스페이트, 포메스탄, 포테무스틴, 갈륨 니트레이트, 젬시타빈, 젬투주맙 조가미신, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합, 글리코핀, 고세렐린, 헵타플라틴, 인간 융모막 성선 자극 호르몬, 인간 태아 알파 태아 단백질, 이반드론산, 이다루비신(이미퀴모드), 인터페론 알파, 인터페론 알파, 천연, 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-N1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, 천연, 인터페론 베타, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 천연 인터페론 감마-1a, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-1 베타, 이오벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 란레오타이드, LC 9018(Yakult), 레플루노마이드, 레노그라스팀, 렌티난 설페이트, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미솔 + 플루오로우라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다아민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라소프롤, 메토클로프라마이드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스팀, 일치하지 않는 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미토락톨, 미톡산트론, 몰그라모스팀, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스팀, 네다플라틴, 닐루타마이드, 노스카핀, 새로운 적혈구 생성 자극 단백질, NSC 631570 옥트레오타이드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파마이드론산, 페가스파가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼 항흉선세포 다클론항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라스부리임바디먼트, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티나미드, 리툭시맙, 로무르타이드, 사마륨(153 Sm) 렉시드로남, 사그라모스팀, 시조피란, 소부족산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테트라클로로데카옥사이드, 탈리도마이드, 티말파신, 갑상선 자극 호르몬 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오설판, 트레티노인, 트리로스탄, 트라이메트렉세이트, 트립토렐린, 종양 괴사 인자 알파, 천연, 우베니멕스, 방광암 백신, 마루야마(Maruyama) 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비룰리진, 지노스타틴 스티말라머, 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941(Aeterna), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, bcl-2(Genta), APC 8015(Dendreon), 데시타빈, 덱스아미노글루테티미드, 디아지쿠온, EL 532(Elan), EM 800(Endorecherche), 에닐우라실, 에타니다졸, 펜레티니드, 필그라스팀 SD01(Amgen), 풀베스트란트, 갈로시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 치료(Vical), 과립구 대식세포 집락 자극 인자, 히스타민 디하이드로클로라이드, 이브리투모맙 티욱세탄, 일로마스타트, IM 862(Cytran), 인터류킨-2, 이프록시펜, LDI 200(Milkhaus), 레리디스팀, 린투주맙, CA 125 MAb(Biomira), 암 MAb(일본 Pharmaceutical Development), HER-2 및 Fc MAb(Medarex), 이디오타입(idiotypic) 105AD7 MAb(CRC Technology), 이디오타입 CEA MAb(Trilex), LYM-1-요오딘 131 MAb(Techni clone), 다형성 상피 점액-이트륨 90 MAb(Antisoma), 마리마스타트, 메노가릴, 미투모맙, 모텍사핀 가돌리늄, MX 6(Galderma), 넬라라빈, 놀라트렉세드, P 30 단백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903(Shire), 루비테칸, 사트라플라틴, 나트륨 페닐아세테이트, 스파르포스산, SRL 172(SR Pharma), SU 5416(SUGEN), TA 077(Tanabe), 테트라티오몰리브데이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주석 에틸 에티오푸르푸린, 티라파자민, 암 백신(Biomira), 흑색종 백신(New York University), 흑색종 백신(Sloan Kettering Institute), 흑색종 종양 용해물 백신(New York Medical College), 바이러스성 흑색종 세포 용해물 백신(Royal Newcastle Hospital) 또는 발스포다르(valspodar)를 포함한다.

[0650] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 치료제의 추가 예는 이필리무맙(Yervoy®); 트레멜리무맙; 갈릭시맙; BMS-936558(Opdivo®)라고도 하는 니볼루맙; 펨브롤리주맙(Keytruda®); 아벨루맙(Bavencio®); AMP224; BMS-936559; RG7446라고도 하는 MPDL3280A; MEDI-570; AMG557; MGA271; IMP321; BMS-663513; PF-05082566; CDX-1127; 항-OX40(Providence Health Services); huMAbOX40L; 아타시셉트; CP-870893; 루카투무맙; 다세투주맙; 무로모나브-CD3; 이필루무맙; MEDI4736(Imfinzi®); MSB0010718C; AMP 224; 아달리무맙(Humira®); 아도-

트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla®); 애플리버셉트(Eylea®); 알렘투주맙(Campath®); 바실릭시맙(Simulect®); 벨리무맙(Benlysta®); 바실릭시맙(Simulect®); 벨리무밥(Benlysta®); 브렌툭시맙 베도틴(Adcetris®); 카나키누맙(Ilaris®); 세르톨리주맙 페골(Cimzia®); 다클리주맙(Zenapax®); 다라투무밥(Darzalex®); 데노수맙(Prolia®); 에쿨리주맙(Soliris®); 에팔리주맙(Raptiva®); 젬투주맙 오조가미신(Mylotarg®); 골리무맙(Simponi®); 이브리투모맙 티욱세탄(Zevalin®); 인플릭시맙(Remicade®); 모타비주맙(Numax®); 나탈리주맙(Tysabri®); 오비누투주맙(Gazyva®); 오파투무맙(Arzerra®); 오말리주맙(Xolair®); 팔리비주맙(Synagis®); 퍼투주맙(Perjeta®); 퍼투주맙(Perjeta®); 라니비주맙(Lucentis®); 락시바쿠맙(Abthrax®); 토실리주맙(Actemra®); 토시투모맙; 토시투모맙-i-131; 토시투모맙 및 토시투모맙-i-131(Bexxar®); 우스테키누맙(Stelara®); AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 706; AMG 745; 및 AMG 951을 포함한다.

[0651] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물과의 병용 요법에 사용되는 추가의 화합물은 CDK4/6 저해제(예컨대, 아베마시클립, 팔보시클립, 또는 리보시클립), KRAS:GDP G12C 저해제(예컨대, AMG 510, MRTX 1257) 또는 기타 돌연변이체 Ras:GDP 저해제, KRAS:GTP G12C 저해제 또는 기타 돌연변이체 Ras:GTP 저해제, MEK 저해제(예컨대, 라파메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 또는 코비메티닙), SHP2 저해제(예컨대, TNO155, RMC-4630), ERK 저해제, 및 RTK 저해제(예컨대, EGFR 저해제)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0652] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물과의 병용 요법에 사용되는 추가의 화합물은 ABT-737, AT-7519, 카필조밉, 코비메티닙, 다누세르팁, 다사티닙, 독소루비신, GSK-343, JQ1, MLN-7243, NVP-ADW742, 파클리탁셀, 팔보시클립 및 볼라세르팁으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물과의 병용 요법에 사용되는 추가의 화합물은 네라티닙, 아세티닙 및 레베르신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0653] 본 명세서에 기재된 화합물은 치료되는 병태에 따라 본 명세서에 기재된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 몇몇 실시형태에서 본 개시내용의 하나 이상의 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 다른 요법과 공동-투여될 것이다. 병용 요법으로 사용되는 경우, 본 명세서에 기재된 화합물은 제2 작용제와 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이러한 조합 투여는 동일한 투여 형태로 두 작용제의 동시 투여, 개별 투여 형태로 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본 명세서에 기재된 화합물 및 본 명세서에 기재된 임의의 제제는 동일한 투여 형태로 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 본 명세서에 기재된 임의의 요법은 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 두 제제는 별개의 제제로 존재한다. 또 다른 대안에서, 본 개시내용의 화합물이 투여되고 이어서 본 명세서에 기재된 임의의 요법이 후속될 수 있거나, 그 반대일 수 있다. 별도의 투여 프로토콜의 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 본 명세서에 기재된 임의의 요법은 몇 분 간격으로, 또는 몇 시간 간격으로, 또는 며칠 간격으로 투여된다.

[0654] 몇몇 실시형태에서, 병용 치료 요법은 2가지 치료제, 즉, 본 발명의 하나의 화합물과 본 명세서에 기재된 치료제로부터 선택된 제2 치료제를 이용한다. 몇몇 실시형태에서, 병용 치료 요법은 3가지 치료제, 즉, 본 발명의 하나의 화합물과 본 명세서에 기재된 치료제로부터 선택된 2가지를 이용한다. 몇몇 실시형태에서, 병용 치료 요법은 4가지 이상의 치료제, 즉, 본 발명의 하나의 화합물과 본 명세서에 기재된 치료제로부터 선택된 3가지를 이용한다.

[0655] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 몇몇 실시형태에서, 제1 요법(예컨대, 본 발명의 화합물) 및 하나 이상의 추가의 요법은 임의의 순서로, 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 제1 치료제는 하나 이상의 추가의 요법 전후에 즉시, 최대 1시간, 최대 2시간, 최대 3시간, 최대 4시간, 최대 5시간, 최대 6시간, 최대 7시간, 최대, 8시간, 최대 9시간, 최대 10시간, 최대 11시간, 최대 12시간, 최대 13시간, 14시간, 최대 16시간, 최대 17시간, 최대 18시간, 최대 19시간 최대 20시간, 최대 21시간, 최대 22시간, 최대 23시간, 최대 24시간, 또는 1 내지 7일, 1 내지 14일, 1 내지 21일 또는 1 내지 30일에 투여될 수 있다.

[0656] 본 발명은 또한 (a) 본 명세서에 기재된 제제(예컨대, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약제학적 조성물, 및 (b) 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 것인가를 수행하기 위한 지침을 구비한 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 키트는 (a) 본 명세서에 기재된 제제(예컨대, 본 발명의 화합물)를 포함하는 약제학적 조성물, (b) 하나 이상의 추가의 요법(예컨대, 비-약물 치료 또는 치료제), 및 (c) 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 것인가를 수행하기 위한 지침을 구비한 패키지 삽입물을 포함한다.

[0657] 본 발명의 일 양상은 개별적으로 투여될 수 있는 약제학적 활성 화합물의 조합으로 질환 또는 이와 관련된 증상의 치료를 상정하므로, 본 발명은 추가로 키트 형태의 별개의 약제학적 조성물을 조합하는 것에 관한 것이다. 키트는 2종의 별개의 약제학적 조성물, 즉, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 요법을 포함할 수 있다. 키트는 분할된 병 또는 분할된 포일 포켓과 같은 별개의 조성물을 함유하기 위한 용기를 포함할 수 있다. 용기

의 추가의 예는 시린지, 박스 및 백을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 키트는 별개의 성분의 사용을 위한 지시를 포함할 수 있다. 키트 형태는 별개의 성분이 상이한 투여 형태(예컨대, 경구 및 비경구)로 투여될 경우, 상이한 투여 간격으로 투여될 경우, 또는 병용물의 개별적인 성분의 적정이 처방 건강 보호 전문가에 의해 요망되는 경우에 특히 유리하다.

[0658] 이 병용 요법 부문에서, 명시적으로 기술되었든지의 여부에 관계없이 기재된 제제에 대한 모든 참고 문헌은 참조에 의해 원용된다.

[0659] **실시예**

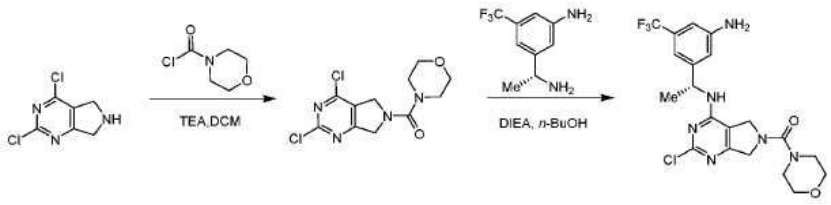
[0660] 본 개시내용은 하기 실시예 및 합성 반응식에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 개시내용을 범주 또는 취지면에서 본 명세서에 기재된 구체적 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 특정 실시형태를 예시하기 위해 제공되며 이로써 본 개시내용의 범주를 제한하려는 의도는 없음을 이해해야 한다. 추가로, 본 개시내용의 취지 및/또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나지 않으면서 당업자에게 제안될 수 있는 다양한 다른 실시형태, 변형 및 이의 등가물을 이용할 수 있음을 이해해야 한다.

[0661] 하기 실시예 및 본 명세서의 다른 곳에 사용된 정의는 하기와 같다:

CH_2Cl_2, DCM	메틸렌 클로라이드, 다이클로로메탄
ACN, CH_3CN	아세토나이트릴
MeCN	
DAST	다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드
DCE	다이클로로에탄
DIEA	N,N-다이아이소프로필에틸아민
DIPEA	다이아이소프로필에틸 아민
DMA	다이메틸아세트아마이드
DMF	N,N-다이메틸폼아마이드
EtOAc	에틸 아세테이트
H	시간
H_2O	물
HCl	염산
K_3PO_4	인산칼륨(삼염기성)
MeOH	메탄올
Na_2SO_4	황산나트륨
NCS	N-클로로석신이미드
NMP	N-메틸 피롤리돈
rt	실온
T3P	프로판포스폰산 무수물
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TEA	트라이에틸아민
TFA	트라이플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TMSBr	트라이메틸실릴 브로마이드
$TMSCF_3$	트라이플루오로메틸트라이메틸실란

[0662]

[0663] **실시예 1. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[0664]

[0665] **단계 1.**

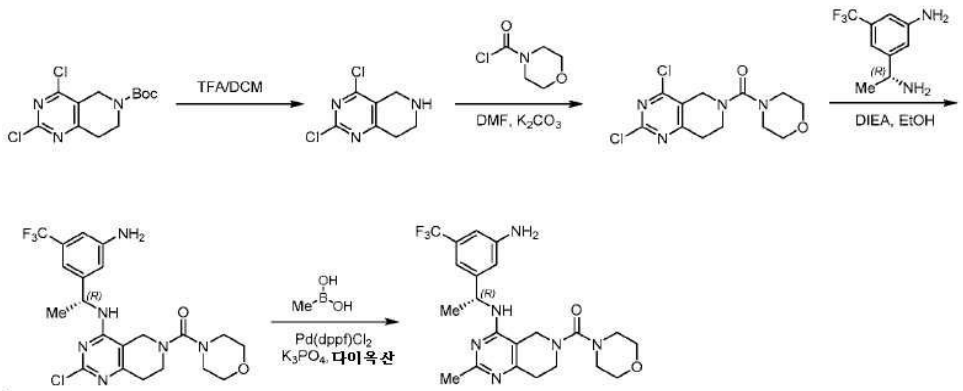
[0666] DCM(1㎖) 중 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘(105㎎, 551 μmol) 및 TEA(230㎕, 1.65 mmol)의 혼합물에 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(64㎕, 551.44 μmol)를 첨가하였다 이 혼합물을 25℃에서 1

시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(20㎎, 12% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{13}Cl_2N_4O_2$ [M + H] 계산치: 303.0; 확인치 303.1.

[0667] **단계 2.**

[0668] *n*-BuOH(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(20㎎, 66 μmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 하이드로클로라이드(21㎎, 86 μmol)의 혼합물에 DIEA(114.92㎕, 660 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온(rt)까지 냉각시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(6㎎, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 471.1; 확인치 471.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 6.91 (d, *J*=9.54 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 5.29 - 5.38 (m, 1 H) 4.54 - 4.65 (m, 4 H) 3.68 - 3.76 (m, 4 H) 3.33 - 3.36 (m, 4 H) 1.54 (d, *J*=7.09 Hz, 3 H).

[0669] **실시예 2. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0670] 

[0671] **단계 1.**

[0672] DCM(3㎖) 중 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(0.2g, 660 μmol)의 혼합물에 TFA(1㎖)를 20℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 농축시켜 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘(0.21g)을 황색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 4.41 (s, 2 H) 3.62 (t, *J*=6.28 Hz, 2 H) 3.21 (t, *J*=6.28 Hz, 2 H).

[0673] **단계 2.**

[0674] THF(5㎖) 중 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘 트라이플루오로아세테이트(0.21g, 660 μmol)의 혼합물에 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(77㎕, 660 μmol) 및 TEA(460㎕, 3.3 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(0.2g, 95% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 4.42 (s, 2 H) 3.66 - 3.74 (m, 4 H) 3.60 (t, *J*=5.84 Hz, 2 H) 3.33 - 3.38 (m, 4 H) 3.01 (t, *J*=5.84 Hz, 2 H).

[0675] **단계 3.**

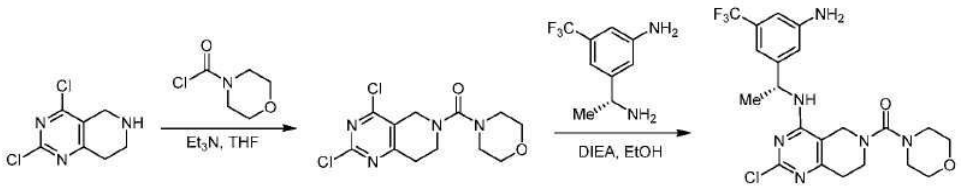
[0676] 부탄-1-올(4㎖) 중 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(0.2g, 630 μmol)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 하이드로클로라이드(182㎎, 757 μmol) 및 DIEA(1.1㎖, 6.31 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하고 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온

(0.28g, 71% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.94 (s, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.39 (q, *J*=7.06 Hz, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 3.68 - 3.71 (m, 4 H) 3.53 (t, *J*=5.84 Hz, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 4 H) 2.75 (s, 2 H) 1.56 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H).

[0677] **단계 4.**

[0678] DME(3㎖) 중 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(0.28g, 577 μmol)의 용액에 메틸보론산(242mg, 4.0 mmol), H_2O(0.6㎖), Na_2CO_3(367mg, 3.5 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$([1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(133mg, 115 μmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(6mg, 2% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.93 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 5.43 - 5.50 (m, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 3.65 - 3.76 (m, 4 H) 3.54 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H) 3.33 (br s, 4 H) 3.31 - 3.35 (m, 1 H) 2.74 (t, *J*=5.62 Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 1.54 (d, *J*=7.06 Hz, 3 H); LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}F_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 465.2; 확인치 465.2.

[0679] **실시예 3. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0680] 

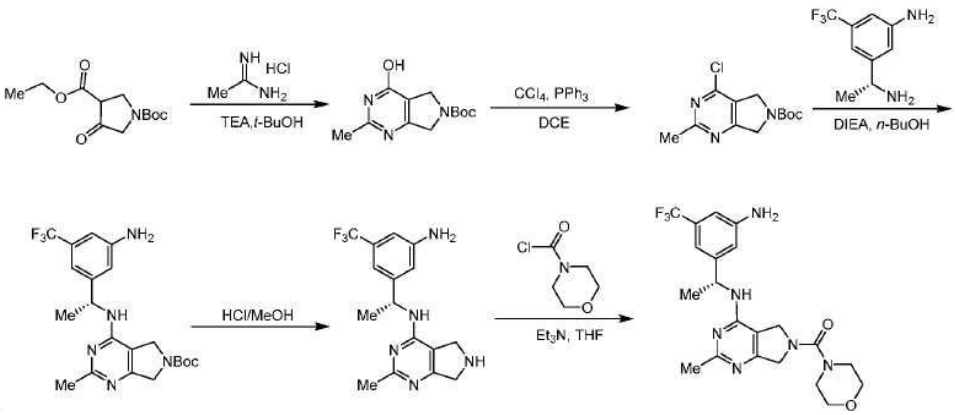
[0681] **단계 1.**

[0682] THF(5㎖) 중 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘(200mg, 980 μmol) 및 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(137㎕, 1.18 mmol)의 용액에 TEA(409㎕, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 25℃까지 2시간 동안 가온시켰다. 물(20㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(150mg, 48% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.30 (s, 2 H) 3.61 - 3.55 (m, 4 H) 3.49 (t, *J* = 5.75 Hz, 2 H) 3.25 - 3.19 (m, 4 H) 2.96 (t, *J* = 5.69 Hz, 2 H).

[0683] **단계 2.**

[0684] EtOH(2㎖) 중 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(50mg, 157 μmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(41mg, 205 μmol)의 용액에 DIEA(82㎕, 473 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(15mg, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 485.2; 확인치 485.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.94 (s, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.39 (q, *J* = 7.05 Hz, 1 H) 4.16 (s, 2 H) 3.71 - 3.66 (m, 4 H) 3.53 (t, *J* = 5.81 Hz, 2 H) 3.35 - 3.32 (m, 4 H) 2.75 (t, *J* = 5.62 Hz, 2 H) 1.56 (d, *J* = 6.97 Hz, 3 H).

[0685] **실시예 4. N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0686] 

[0687] **단계 1.**

[0688] *t*-BuOH(40㎖) 중 01-*tert*-부틸 03-에틸 4-옥소피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(4g, 15.6 mmol) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(1.47g, 15.6 mmol)의 혼합물에 TEA(5.6㎖, 40.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 역상 칼럼에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-하이드록시-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(1g, 25% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{18}N_3O_3$ [M + H] 계산치: 252.1; 확인치; 252.3.

[0689] **단계 2.**

[0690] DCE(4㎖) 중 *tert*-부틸 4-하이드록시-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(440mg, 1.75 mmol) 및 PPh_3(918mg, 3.5 mmol)의 혼합물에 CCl_4(505㎕, 5.25 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것은 또 다른 배취(80 mmol 출발 물질)와 배합하여 칼럼 클로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(460mg, 67% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 4.73 - 4.59 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 9H).

[0691] **단계 3.**

[0692] *n*-BuOH(2㎖) 중 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(200mg, 741 μmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(196mg, 964 μmol)의 혼합물에 DIEA(387㎕, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(250mg, 77% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 4H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 10H).

[0693] **단계 4.**

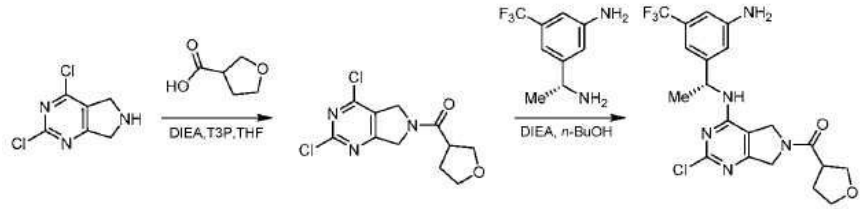
[0694] *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(140mg, 320 μmol)를 HCl/MeOH(3㎖)에 용해시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 용매를 감압 하에 제거하여 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(119mg, 99% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 4H), 2.59 - 2.54 (m, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 3H).

[0695] **단계 5.**

[0696] THF(2㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(110mg, 294.27 μmol)의 혼합물에 TEA(163㎕, 1.18 mmol) 및 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(34㎕, 294 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 용매

를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온 폼에이트(41mg, 27% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 450.3; 확인치; 450.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.21 (s, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 17.0 Hz, 4H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0697] **실시예 5. N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0698] 

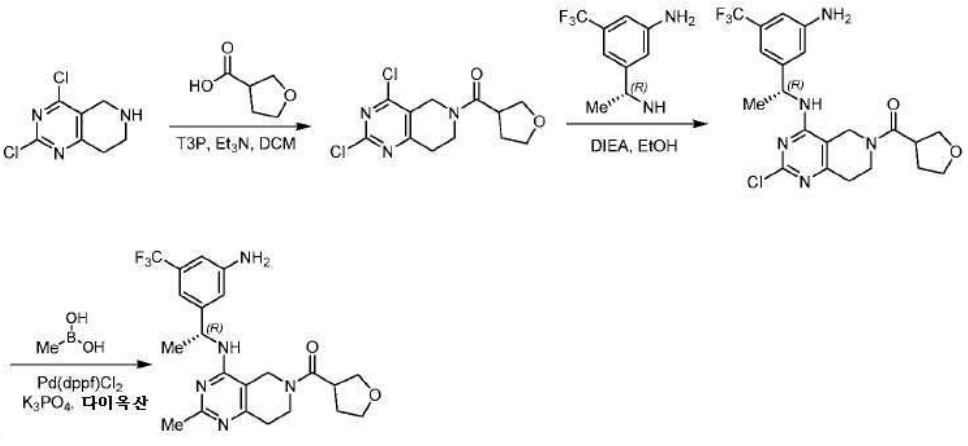
[0699] **단계 1.**

[0700] THF(1㎖) 중 테트라하이드로퓨란-3-카복실산(20㎕, 205 μmol) 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘 트라이플루오로아세테이트(52mg, 171 μmol)의 용액에 DIPEA(89㎕, 513 μmol) 및 T3P(76㎕, 257 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (4,6-다이클로로-1,3-다이하이드로피롤로[3,4-c]피리딘-2-일)-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(20mg, 70 μmol)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 4.89 - 4.98 (m, 2 H) 4.85 (d, *J*=13.94 Hz, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 3.96 - 4.03 (m, 4 H) 3.87 - 3.95 (m, 4 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 3.07 - 3.17 (m, 2 H) 2.10 - 2.32 (m, 6 H).

[0701] **단계 2.**

[0702] *n*-BuOH(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(20mg, 70 μmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(18mg, 90 μmol)의 용액에 DIEA(121㎕, 694 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(6mg, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{21}ClF_3N_5O_2$ [M + H] 계산치: 455.9; 확인치 456.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 7.84 - 7.88 (m, 1 H) 6.80 - 6.88 (m, 2 H) 6.72 - 6.78 (m, 1 H) 5.31 - 5.40 (m, 2 H) 5.16 - 5.28 (m, 1 H) 4.69 (dd, *J*=4.41, 1.54 Hz, 2 H) 4.40 - 4.53 (m, 2 H) 3.91 - 4.00 (m, 1 H) 3.69 - 3.82 (m, 3 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 2.16 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H)1.44 - 1.52 (m, 3 H).

[0703] **실시예 6. N-[(1R)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[0704]

[0705] **단계 1.**

[0706] THF(5㎖) 중 테트라하이드로퓨란-3-카복실산(76㎕, 792 μmol) 및 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘 트라이플루오로아세테이트(0.21g, 660 μmol)의 혼합물에 DIEA(345㎕, 1.98 mmol), T3P(295㎕, 990 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(0.1g, 50% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 4.69 - 4.79 (m, 2 H) 3.78 - 4.03 (m, 6 H) 3.48 - 3.63 (m, 1 H) 3.04 (t, *J*=5.87 Hz, 1 H) 2.94 (t, *J*=5.75 Hz, 1 H) 2.06 - 2.30 (m, 2 H).

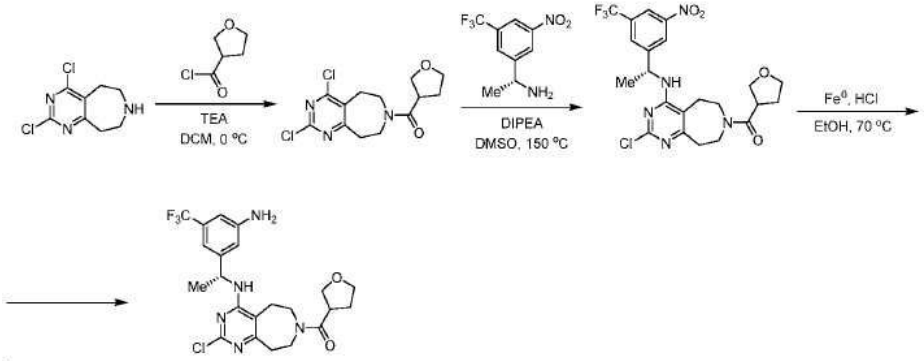
[0707] **단계 2.**

[0708] 부탄-1-올(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일)-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(0.1g, 331 μmol)의 용액에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 하이드로클로라이드(88㎎, 364 μmol) 및 DIEA(576㎕, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(0.13g, 84% 수율)을 제공하였다.

[0709] **단계 3.**

[0710] 다이옥산(2㎖) 중 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(130㎎, 277 μmol)의 용액에 메틸 보론산(99㎎, 1.7 mmol), H_2O(0.4㎖), K_3PO_4(352㎎, 1.7 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(45㎎, 55 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-테트라하이드로퓨란-3-일-메탄온(10㎎, 8% 수율)을 폼에이트염으로서 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}F_3N_5O_2$ [M + H] 계산치: 450.2; 확인치 450.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.93 (br d, *J*=9.66 Hz, 2 H) 6.79 (br s, 1 H) 5.40 - 5.57 (m, 1 H) 4.49 (d, *J*=5.01 Hz, 2 H) 3.77 - 4.04 (m, 7 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 2.64 - 2.84 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.00 - 2.27 (m, 2 H) 1.53 - 1.62 (m, 3 H).

[0711] **실시예 7. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-d]아제핀-4-아민의 합성**



[0712]

[0713] **단계 1.**

[0714] 무수 DCM(0.4㎖) 중 테트라하이드로퓨란-3-카보닐 클로라이드(106mg, 0.79 mmol)의 용액을 DCM(6㎖) 및 TEA(0.49㎖, 3.54 mmol) 중 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-d]아제핀 하이드로클로라이드(0.2g, 0.79 mmol)의 용액에 0℃에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 12시간 동안 교반 후, 반응물을 DCM으로 희석시키고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-d]아제핀(122mg, 49% 수율)을 제공하였다. UPLC (ESI): m/z: $C_{13}H_{15}C_{12}N_3O_2$ [M +H] 계산치: 316.2; 확인치 316.5.

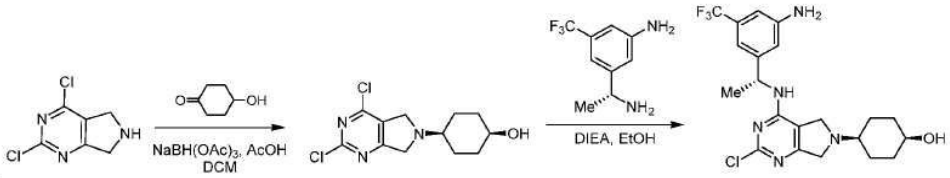
[0715] **단계 2.**

[0716] 무수 DMSO(3.5㎖) 중 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-d]아제핀(122mg, 0.39 mmol), DIPEA(269㎕, 1.54 mmol) 및 (1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민 하이드로클로라이드(115mg, 0.42 mmol)의 탈기된 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 반응물을 물로 희석시키고, Et_2O로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도-[4,5-d]아제핀-4-아민(130mg, 66% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.51 (bs, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 27.2, 10.9 Hz, 6H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.10 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0717] **단계 3.**

[0718] EtOH(2.5㎖) 중 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도-[4,5-d]아제핀-4-아민(130mg, 0.25 mmol)의 용액에 철 분말(78mg, 1.39 mmol) 및 HCl_{aq}(1M, 1.0㎖, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite를 통해서 여과시키고, MeOH로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-d]아제핀-4-아민(40mg, 33% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): UPLC (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}ClF_3N_5O_2$ [M +H] 계산치: 483.9; 확인치 484.1; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 6H), 3.44 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.84 (dt, *J* = 11.7, 6.4 Hz, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 3H).

[0719] **실시예 8. *시스*-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)사이클로헥산-1-올의 합성**

[0720] 

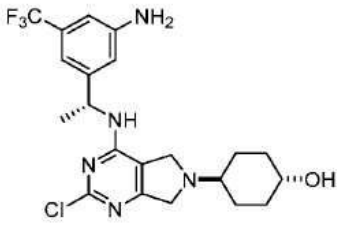
[0721] **단계 1.**

[0722] DCM(1.4㎖) 및 AcOH(0.6㎖) 중 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘 하이드로클로라이드(200mg, 883 μmol)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(468mg, 2.21 mmol) 및 4-하이드록시사이클로헥산온(101mg, 883 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *시스*-4-(2,4-다이클로로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7*H*)-일)사이클로헥산올(60mg, 208.21 μmol, 23.58% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{16}Cl_2N_3O$ [M + H] 계산치: 288.1; 확인치 287.8.

[0723] **단계 2.**

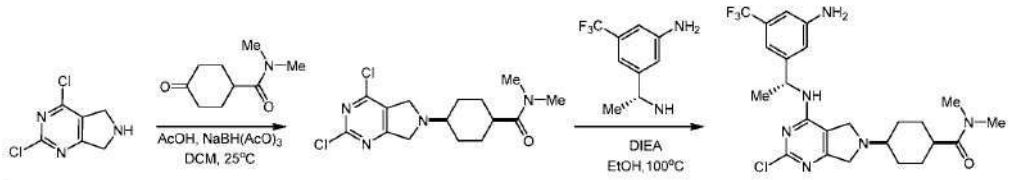
[0724] *n*-BuOH(1㎖) 중 *시스*-4-(2,4-다이클로로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7*H*)-일)사이클로헥산올(58mg, 201.27 μmol, 1 *eq*)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(53mg, 262 μmol) 및 DIEA(351㎕, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 8시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *시스*-4-(4-(((*R*)-1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-2-클로로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7*H*)-일)사이클로헥산올(8mg, 9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M + H] 계산치: 456.2; 확인치 456.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 6.90 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 5.26 - 5.35 (m, 1 H) 3.84 (d, *J*=19.44 Hz, 5 H) 2.50 - 2.59 (m, 1 H) 1.68 - 1.84 (m, 6 H) 1.56 - 1.65 (m, 2 H) 1.52 (d, *J*=6.97 Hz, 3 H).

[0725] **실시예 9. *트랜스*-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)사이클로헥산-1-올의 합성**

[0726] 

[0727] *트랜스*-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)사이클로헥산-1-올은 *시스*-4-(2,4-다이클로로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7*H*)-일)사이클로헥산올을 *트랜스*-4-(2,4-다이클로로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7*H*)-일)사이클로헥산올로 치환한 것 이외에는, *시스*-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)사이클로헥산-1-올과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M + H] 계산치: 456.2; 확인치 456.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 6.89 (d, *J*=6.48 Hz, 2 H,) 6.80 (s, 1 H) 5.30 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 3.84 (d, *J*=18.58 Hz, 4 H) 3.51 - 3.58 (m, 1 H) 2.48 (s, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 4 H) 1.52 (d, *J*=7.09 Hz, 3 H) 1.29 - 1.37 (m, 4 H).

[0728] **실시예 10. *시스*-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-N,N-다이메틸사이클로헥산-1-카복스아마이드의 합성**



[0729]

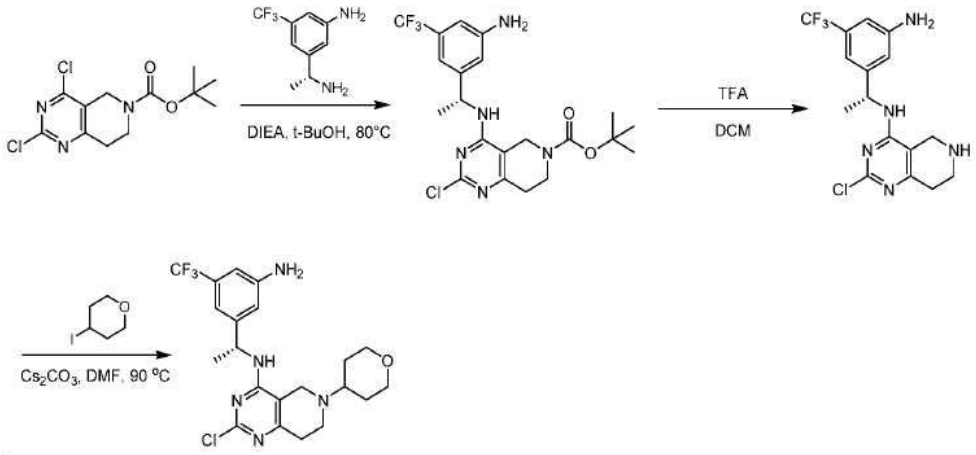
[0730] **단계 1.**

[0731] DCM(11.2㎖) 중 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘 트라이플루오로아세테이트(1.68g, 5.53 mmol) 및 N,N-다이메틸-4-옥소-사이클로헥산카복스아마이드(935mg, 5.53 mmol)의 혼합물에 아세트산(4.8㎖) 및 $NaBH(OAc)_3$(4.10g, 19.3 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 H_2O에 장입하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, $NaSO_4$ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *시스*-4-(2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-N,N-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(500mg, 26% 수율) 및 *트랜스*-4-(2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-N,N-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(150mg, 8% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{21}Cl_2N_4O$ [M + H] 계산치: 343.10; 확인치 343.2.

[0732] **단계 2.**

[0733] *n*-BuOH(1㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(93mg, 454 μmol) 및 *시스*-4-(2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-N,N-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(120mg, 350 μmol)의 용액에 DIEA(609㎕, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *시스*-4-[4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-N,N-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(20mg, 11% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{31}ClF_3N_6O$ [M + H] 계산치: 511.2; 확인치 511.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 6.96 (s, 1 H) 6.82 (br d, *J*=9.66 Hz, 2 H) 5.28 - 5.39 (m, 1 H) 4.75 (br d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 3.92 (br s, 2 H) 3.83 (br s, 2 H) 3.75 (br s, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 2.93 (s, 3 H) 2.69 (br s, 1 H) 2.61 (br s, 1 H) 1.95 (br d, *J*=11.74 Hz, 4 H) 1.58 (s, 3 H) 1.45 - 1.55 (m, 4 H).

[0734] **실시예 22. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[0735]

[0736] **단계 1.**

[0737] *t*-BuOH(0.5㎖) 중 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(150 mg, 493 μmol)의 혼합물에 DIPEA(859㎕, 4.93 mmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(121mg, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔

사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(0.15g, 25% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H).

[0738] **단계 2.**

[0739] DCM(0.9㎖) 중 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(150㎎, 0.32 ㎜ol)의 혼합물에 TFA(0.3㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민 TFA염(0.15g, 97% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

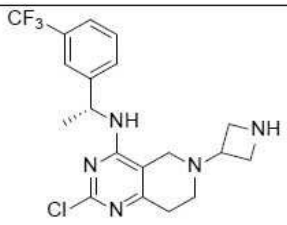
[0740] **단계 3.**

[0741] DMF(1㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민 TFA염(150㎎, 0.31 ㎜ol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(805㎎, 2.47 ㎜ol) 및 4-아이오도테트라하이드로피란(327㎎, 1.54 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 분취-HPLC(×2)에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(5㎎, 3.5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 456.2; 확인치 456.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.91 (s, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 5.42 - 5.33 (m, 1H) 4.08 - 4.00 (m, 2H) 3.54 - 3.40 (m, 4H) 2.92 - 2.87 (m, 2H) 2.75 - 2.71 (m, 3H) 1.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H) 1.74 - 1.64 (m, 2H) 1.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

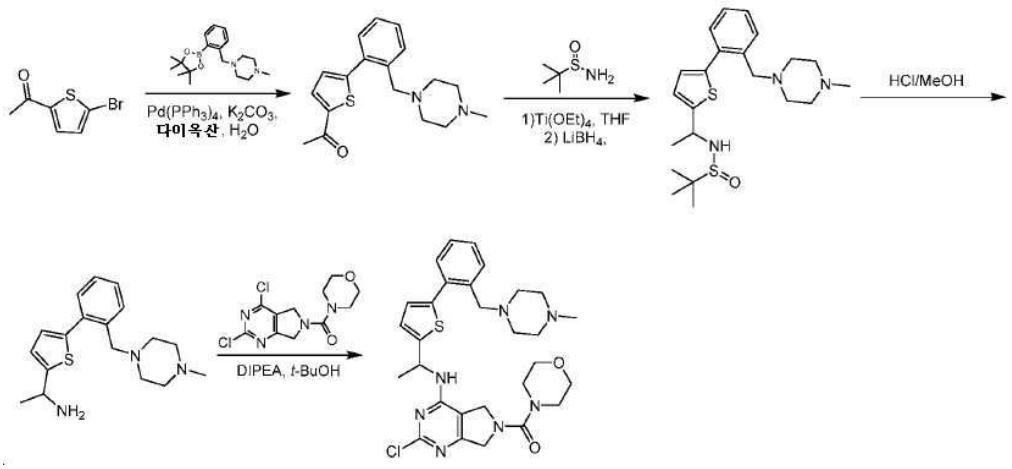
[0742] **실시예 177. (R)-6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-(1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0743] (R)-6-(아제티딘-3-일)-2-클로로-N-(1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민은 실시예 22와 유사한 방식으로 합성하였다.

[0744]

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 177.		412.4

[0745] **실시예 23. [2-클로로-4-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0746]

[0747] **단계 1.**

[0748] 1,4-다이옥산(5㎖) 및 H_2O(1㎖) 중 1-메틸-4-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페라진(1.7g, 5.4 mmol), 1-(5-브로모-2-티엔일)에탄온(1.21g, 5.91 mmol), K_2CO_3(2.23g, 16.13 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(621mg, 538 μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2(×3)로 퍼지시켰다. 이 혼합물을 110℃까지 가열시키고, N_2 분위기 하에 4시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(5㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄온(1g, 59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{23}N_2OS$ [M+H] 계산치: 315.15; 확인치 315.1.

[0749] **단계 2.**

[0750] THF(5㎖) 중 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄온(800mg, 2.54 mmol)의 혼합물에 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(617mg, 5.09 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(2.1㎖, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 이어서, $LiBH_4$(222mg, 10.2 mmol) 및 MeOH(103㎕, 2.54 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. H_2O(25㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-*N*-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸]프로판-2-설핀아마이드(620mg, 58% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.49 - 7.30 (m, 5H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 4.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 5H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[0751] **단계 3.**

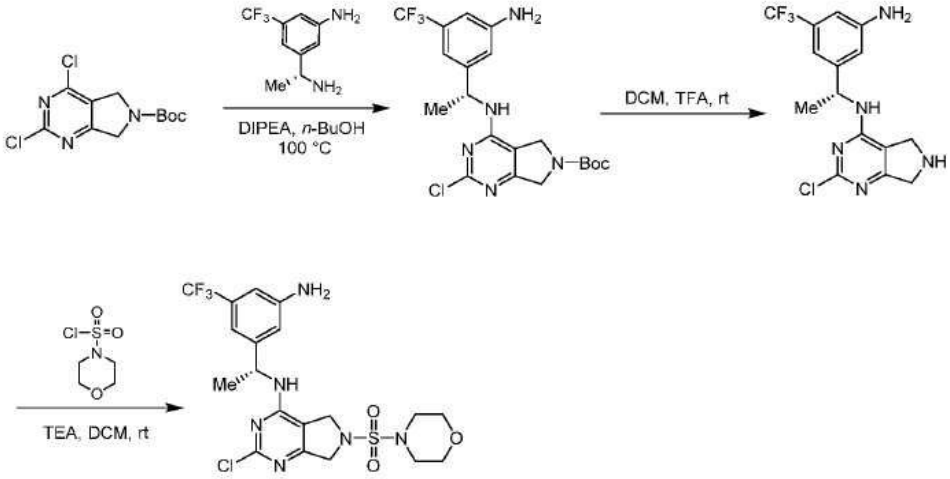
[0752] MeOH 중 4M HCl(1㎖, 4 mmol) 중 2-메틸-*N*-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일] 에틸]프로판-2-설핀아마이드(620mg, 1.48 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민(300mg, 64% 수율)을 제공하였다.

[0753] **단계 4.**

[0754] *t*-BuOH(1㎖) 중 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민(100mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 DIPEA(221㎕, 1.27 mmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(96mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(50mg, 24% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{29}H_{37}ClN_7O_2S$ [M+H] 계산치: 582.23; 확인치 582.3; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 2.41 (s, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 6.8

Hz, 3H).

[0755] **실시예 24. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노설포닐-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[0756]

[0757] **단계 1.**

[0758] *n*-BuOH(4㎖) 중 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(200㎎, 0.69 ㎜ol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(169㎎, 0.83 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(1.2㎖, 6.9 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(300㎎, 95% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{24}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 458.15; 확인치 458.2.

[0759] **단계 2.**

[0760] TFA(1㎖) 및 DCM(3㎖) 중 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(150㎎, 0.33 ㎜ol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 TFA염(154㎎, 100% 수율)을 제공하였다.

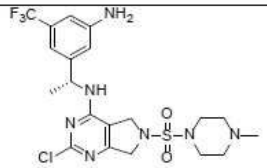
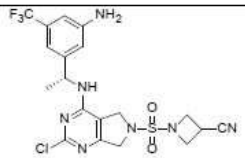
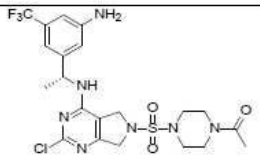
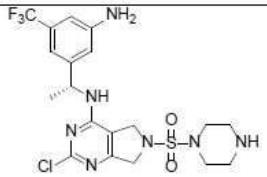
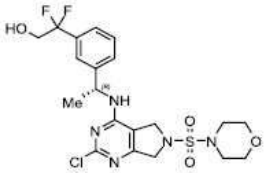
[0761] **단계 3.**

[0762] 0℃에서 DCM(3㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(154㎎, 0.33 ㎜ol) 및 모르폴린-4-설포닐 클로라이드(61㎎, 0.33 ㎜ol)의 혼합물에 TEA(454㎕, 3.3 ㎜ol)를 적가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노설포닐-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(46㎎, 27% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ [M+H] 계산치: 507.11; 확인치 507.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0763] 이하의 표 1에서의 실시예는 실시예 24와 마찬가지 방식으로 합성하였다.

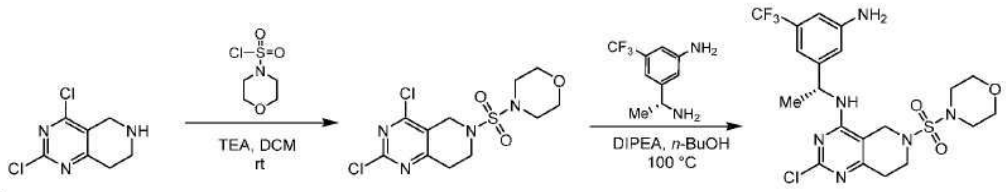
표 1

실시예 25 내지 28 및 178

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 25.		520.5
실시예 26.		502.5
실시예 27.		574.4
실시예 28.		506.2
실시예 178.		504.1

[0764]

[0765] 실시예 29. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노설포닐-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민의 합성

[0766] 

[0767] 단계 1.

[0768] 0℃에서 DCM(6㎖) 중 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘 TFA염(209㎎, 0.66 ㎜ol) 및 모르폴린-4-설포닐 클로라이드(610㎎, 3.3 ㎜ol)의 혼합물에 TEA(1.83㎖, 13.1 ㎜ol)를 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-[(2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-일)설포닐]모르폴린(160㎎, 69% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{15}Cl_2N_4O_3S$ [M+H] 계산치: 353.02; 확인치 353.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.40 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 6H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 3.01 (s, 2H).

[0769] 단계 2.

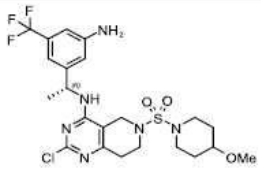
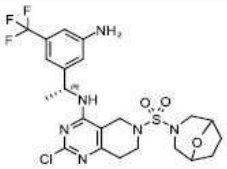
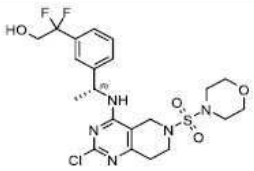
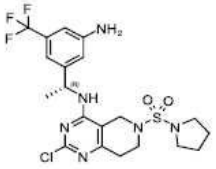
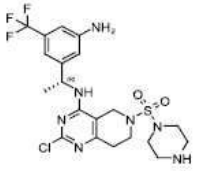
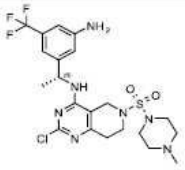
[0770] *n*-BuOH(4㎖) 중 4-[(2,4-다이클로로-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-일)

설포닐]모르폴린(160mg, 0.45 mmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(111mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 DIPEA(789㎕, 4.53 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 10시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노설포닐-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(96mg, 41% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{25}ClF_3N_6O_3S$ [M+H] 계산치: 521.13; 확인치 521.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

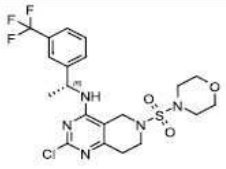
[0771] 이하의 표 2에서의 실시예는 실시예 29와 마찬가지 방식으로 합성하였다.

표 2

실시예 179 내지 185

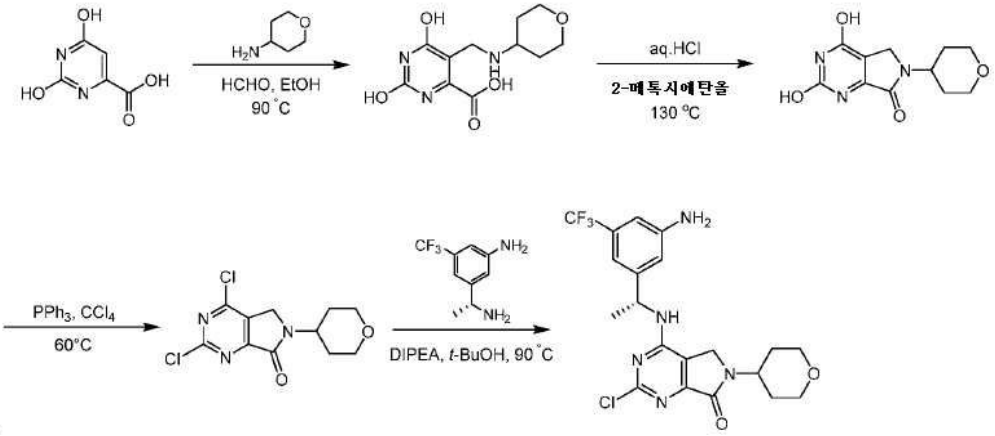
실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 179.		549.6
실시예 180.		547.5
실시예 181.		518.2
실시예 182.		505.5
실시예 183.		520.5
실시예 184.		534.5

[0772]

실시예 185.		506.4

[0773]

[0774] **실시예 30. 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온의 합성**



[0775]

[0776] **단계 1.**

[0777] EtOH(4㎖) 중 2,6-다이하이드록시피리미딘-4-카복실산(200㎎, 1.28 ㎜ol) 및 테트라하이드로피란-4-아민(194㎎, 1.92 ㎜ol)의 혼합물에 37% 수성 HCHO(0.95㎖, 12.8 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃까지 가열하고, 크림핑된 바이알에서 10시간 동안 교반하였다. 냉각 후, H_2O(1㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 건조시켜 2,6-다이하이드록시-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]피리미딘-4-카복실산(120㎎, 35% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}N_3O_5$ [M-H] 계산치: 268.1; 확인치 268.0; ^{1}H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 3.91 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.40 (dt, *J* = 12.0, 1.6 Hz, 2H), 2.65 (tt, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 2H).

[0778] **단계 2.**

[0779] 2-메톡시에탄올(0.7㎖) 중 2,6-다이하이드록시-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]피리미딘-4-카복실산(120㎎, 0.45 ㎜ol)의 혼합물에 12M HCl(0.37㎖, 4.5 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 130℃까지 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 건조시켜 2,4-다이하이드록시-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온(100㎎, 89% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.83 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.78 (dq, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H).

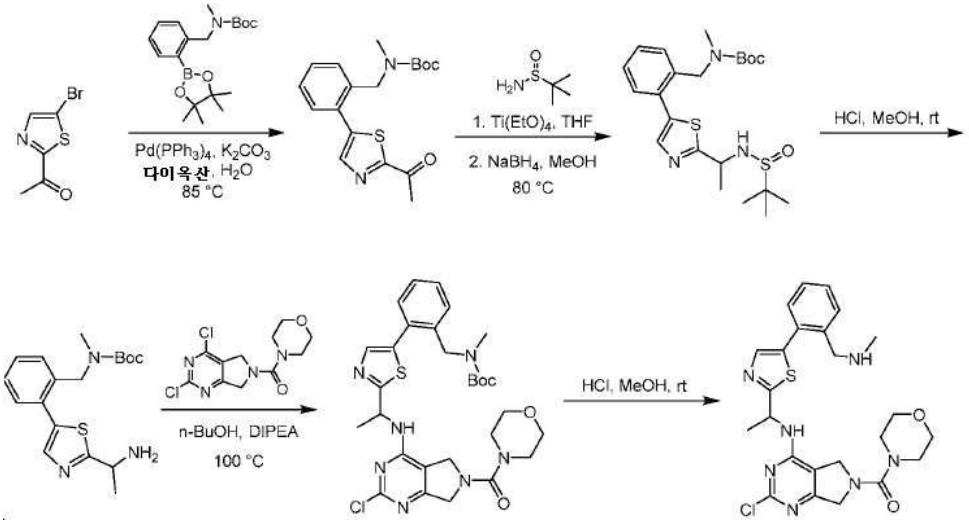
[0780] **단계 3.**

[0781] DCE(3㎖) 중 2,4-다이하이드록시-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온(100㎎, 0.4 ㎜ol)의 혼합물에 PPh_3(418㎎, 1.59 ㎜ol) 및 CCl_4(0.19㎖, 2.0 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시켜 2,4-다이클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온(75㎎, 65% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{12}Cl_2N_3O_2$ [M+H] 계산치: 288.02; 확인치 288.0.

[0782] **단계 4.**

[0783] *t*-BuOH(0.5㎖) 중 2,4-다이클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온(75㎎, 0.26 mmol)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(64㎎, 0.31 mmol) 및 DIPEA(91㎕, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 90℃까지 가열하고, 30분 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-6-테트라하이드로피란-4-일-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-7-온(55㎎, 45% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 456.13; 확인치 456.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (br s, 2H), 5.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0784] **실시예 31. 2-클로로-4-[1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

[0785] 

[0786] **단계 1.**

[0787] 1,4-다이옥산(8㎖) 및 H_2O(1.6㎖) 중 1-(5-브로모티아졸-2-일)에탄온(0.8g, 3.9 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3(2.15g, 15.5 mmol), *tert*-부틸 *N*-메틸-*N*-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]카바메이트(2.02g, 5.8 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(449㎎, 0.4 mmol)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하고, 이어서, 냉각시키고 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-(2-아세틸티아졸-5-일)페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(0.8g, 60% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{15}N_2O_3S$ [M+H-^{t}Bu] 계산치: 291.0; 확인치 291.0.

[0788] **단계 2.**

[0789] THF(20㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-(2-아세틸티아졸-5-일)페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(1.2g, 3.46 mmol)의 혼합물에 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(630㎎, 5.2 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(2.51㎖, 12.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, MeOH(140㎕, 3.5 mmol) 및 $NaBH_4$(262㎎, 6.93 mmol)를 서서히 첨가하고, 이어서, 실온까지 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]티아졸-5-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(1g, 64% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{34}N_3O_3S_2$ [M+H] 계산치: 452.2; 확인치 452.2.

[0790] **단계 3.**

[0791] MeOH(20㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]티아졸-5-일] 페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(0.6g, 1.33 mmol)의 혼합물에 MeOH 중 4M HCl(664㎕, 2.66 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-(1-아미노에틸)티아졸-5-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-

카바메이트(462mg)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{26}N_3O_2S$ [M+H] 계산치:348.2; 확인치 348.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 4H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 3H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.52 - 1.49 (m, 3H).

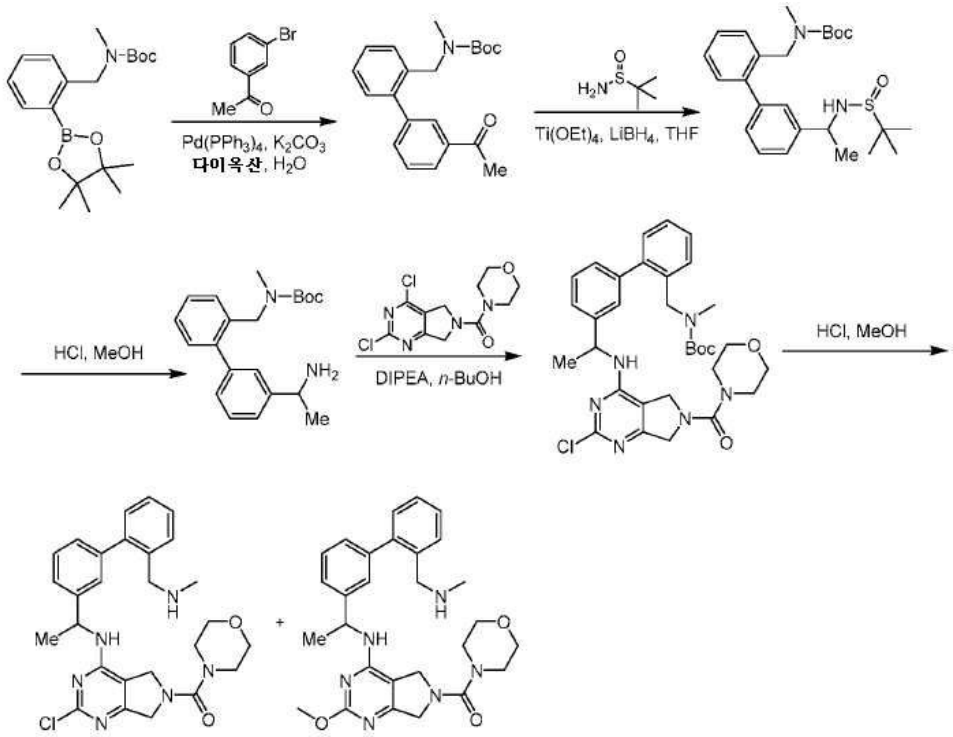
[0792] **단계 4.**

[0793] *n*-BuOH(5mℓ) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-(1-아미노에틸)티아졸-5-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(462mg, 1.33 mmol)의 혼합물에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(403mg, 1.33 mmol) 및 DIPEA(695㎕, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 3시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]티아졸-5-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(0.3g, 37% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{29}H_{37}ClN_7O_4S$ [M+H] 계산치: 614.2; 확인치 614.2.

[0794] **단계 5.**

[0795] MeOH 중 4M HCl(5mℓ) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[2-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]티아졸-5-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(200mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-클로로-4-[1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]티아졸-2-일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(40mg, 23% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}ClN_7O_2S$ [M+H] 계산치: 514.2; 확인치 514.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.54 - 8.42 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 4H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 4H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

[0796] **실시예 32. 및 33. [2-클로로-4-[1-[3-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온 및 [2-메톡시-4-[1-[3-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0797]

[0798] **단계 1.**

[0799] 1,4-다이옥산(16㎖) 및 H_2O(3.5㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-메틸-*N*-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일) 페닐]메틸]카바메이트(2.62g, 7.54 mmol)의 혼합물에 1-(3-브로모페닐)에탄온(1g, 5.0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(581mg, 0.5 mmol) 및 K_2CO_3(2.78g, 20.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-(3-아세틸페닐)페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(1.5g, 4.42 mmol, 88% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.63 (s, 5H), 1.47 - 1.29 (m, 9H).

[0800] **단계 2.**

[0801] THF(10㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-(3-아세틸페닐)페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(1g, 2.95 mmol)의 혼합물에 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(714mg, 5.89 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(2.44㎖, 11.78 mmol)를 실온에서 5분에 걸쳐서 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, $LiBH_4$(257mg, 11.78 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O(5㎖)를 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(500mg, 38% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.50 (m, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 9H), 1.24 (s, 9H).

[0802] **단계 3.**

[0803] MeOH(20㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(500mg, 1.12 mmol)의 혼합물에 MeOH 중 4M HCl(562㎕, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, MeOH 중 NaOH(5㎖)를 pH가 대략 8이 될 때까지 적가하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DCM/MeOH(20㎖)에 현탁시키고, 30분 동안 교반하고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-(1-아미노에틸)페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(400mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 9H).

[0804] **단계 4.**

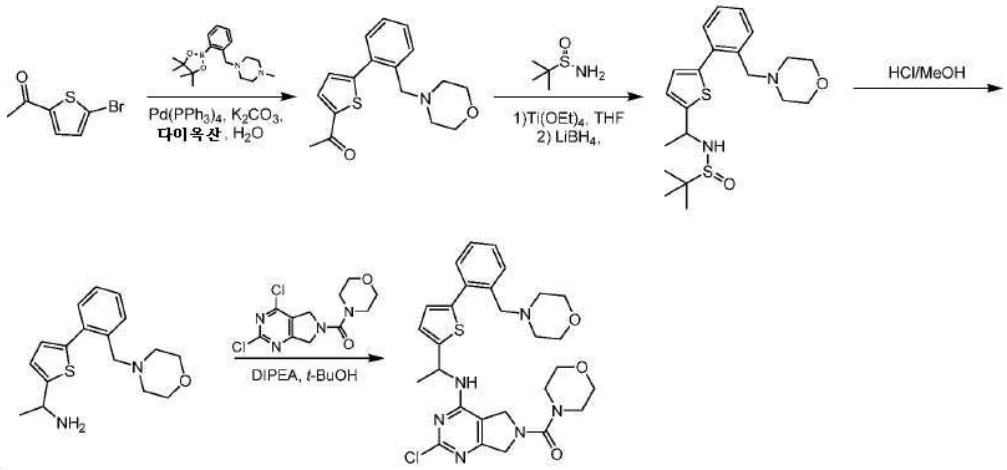
[0805] *n*-BuOH(3㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(178mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-(1-아미노에틸)페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(200mg, 0.58 mmol) 및 DIPEA(307㎕, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 3시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[[2-[4-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]티아졸-2-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(250mg, 69% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{32}H_{40}ClN_6O_4$ [M+H] 계산치: 607.3; 확인치 607.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 4H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 17.1 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.47 - 1.29 (m, 9H).

[0806] **단계 5.**

[0807] MeOH 중 4M HCl(2㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(100mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 이어서, MeOH(10㎖)로 희석시키고, MeOH 중 NaOH의 적가

에 의해 pH를 대략 8로 조절하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(5.6mg, 6% 수율) 및 [2-메톡시-4-[1-[3-[2-(메틸아미노메틸)페닐]페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(3.6mg, 4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{27}H_{32}ClN_6O_2$ [M+H] 계산치: 507.2; 확인치 507.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 7H), 3.38 - 3.33 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS (ESI): m/z: $C_{28}H_{35}N_6O_3$ [M+H] 계산치: 503.2; 확인치 503.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0808] **실시예 34. [2-클로로-4-[1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

[0809] 

[0810] **단계 1.**

[0811] 1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에탄온은, 1-메틸-4-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]피페라진을 4-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]모르폴린으로 치환한 것 이외에는, 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에텐온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{20}NO_2S$ [M+H] 계산치: 302.11; 확인치 302.1.

[0812] **단계 2.**

[0813] 2-메틸-*N*-[(1*R*)-1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸]프로판-2-설폰아마이드는, 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에텐온을 1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에텐온으로 치환한 것 이외에는, 2-메틸-*N*-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸]프로판-2-설폰아마이드와 마찬가지로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{31}N_2O_2S_2$ [M+H] 계산치: 407.17; 확인치 407.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.85 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

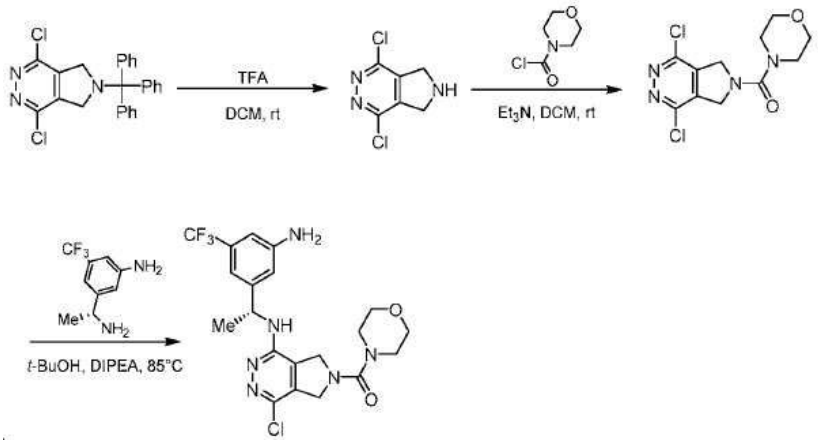
[0814] **단계 3.**

[0815] 1-[5-[2-(모르폴리노메틸) 페닐]-2-티엔일]에탄아민은, 2-메틸-*N*-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸]-프로판-2-설폰아마이드를 2-메틸-*N*-[(1*R*)-1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸]-프로판-2-설폰아마이드로 치환한 것 이외에는, 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{23}N_2OS$ [M+H] 계산치: 303.15; 확인치 303.1.

[0816] **단계 4.**

[0817] [2-클로로-4-[1-[5-[2-(모르폴리노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온은, 1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민을 1-[5-[2-(모르폴리노메틸) 페닐]-2-티엔일]에탄아민으로 치환한 것 이외에는, [2-클로로-4-[1-[5-[2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{28}H_{34}ClN_6O_3S$ [M+H] 계산치: 569.20; 확인치 569.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.59 (s, 4H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 2.37 (s, 4H), 1.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0818] **실시예 35. [1-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-4-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리다진-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0819]

[0820] **단계 1.**

[0821] DCM(15㎖) 중 1,4-다이클로로-6-트라이틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리다진(1.5g, 3.47 mmol)의 혼합물에 TFA(2.57㎖, 34.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시켜 1,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리다진 TFA염(1g)을 제공하였다.

[0822] **단계 2.**

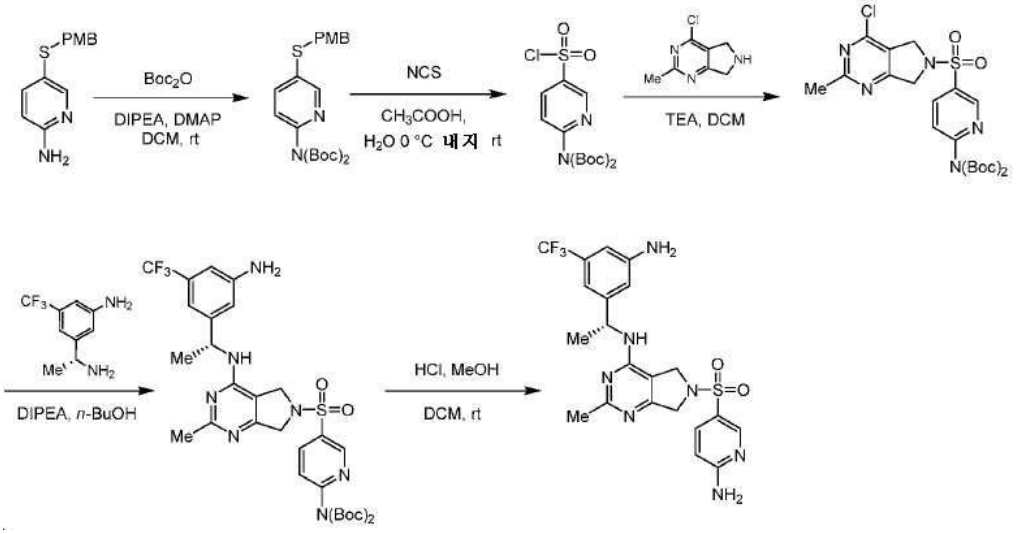
[0823] 0℃에서 DCM(10㎖) 중 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(1.15㎖, 9.87 mmol)의 혼합물에 TEA(2.06㎖, 14.8 mmol) 및 1,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리다진(1g, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리다진-6-일)-모르폴리노-메탄온(100mg, 10% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{13}Cl_2N_4O_2$ [M+H] 계산치: 303.0; 확인치 303.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 4.95 (s, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 4H), 3.42 - 3.37 (m, 4H).

[0824] **단계 3.**

[0825] *t*-BuOH(1㎖) 중 (1,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리다진-6-일)-모르폴리노-메탄온(100mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(142mg, 0.69 mmol) 및 DIPEA(289㎕, 1.65 mmol)를 실온에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 85℃까지 가열시키고, 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [1-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-4-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리다진-6-일]-모르폴리노-메탄온(6mg, 4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 471.1; 확인치 471.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 4H), 3.76 - 3.71 (m, 4H), 3.41 - 3.36 (m, 4H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0826] **실시예 36. (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-6-((6-아미노피리딘-3-일)설포닐)-2-메틸-**

6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성



[0827]

[0828] **단계 1.**

[0829] DCM(120㎖) 중 5-((4-메톡시벤질)티오)피리딘-2-아민(3.5g, 14.2 mmol), DMAP(1.74g, 14.2 mmol), DIPEA(7.4㎖, 42.6 mmol)의 혼합물에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(18.6g, 85.3 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2(×3)로 퍼지시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, EtOAc(30㎖×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O(30㎖×2) 및 염수(30㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카보닐-*N*-[5-[(4-메톡시페닐)메틸설파닐]-2-피리딜]카바메이트(2.5g, 34% 수율; 주석: 85% 순도)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{31}N_2O_5S$ [M+H] 계산치: 447.19; 확인치: 447.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.37 (s, 18H).

[0830] **단계 2.**

[0831] 0℃에서 AcOH(60㎖) 및 H_2O(15㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-tert-부톡시카보닐-*N*-[5-[(4-메톡시페닐)메틸설파닐]-2-피리딜]카바메이트(2.0g, 4.5 mmol)의 혼합물에 *N*-클로로석신이미드(4.19g, 31.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 5시간 동안 교반하고, 이어서, EtOAc(30㎖×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O(30㎖×2) 및 염수(30㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카보닐-*N*-(5-클로로설포닐-2-피리딜)카바메이트(1.1g, 38% 수율; 주석: 60% 순도)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{22}ClN_2O_6S$ [M+H] 계산치: 393.08; 확인치: 393.0.

[0832] **단계 3.**

[0833] -30℃에서 DCM(6㎖) 중 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘(80㎎, 0.47 mmol)의 혼합물에 TEA(197㎕, 1.42 mmol)를 적가하고, 이어서, *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카보닐-*N*-(5-클로로설포닐-2-피리딜)카바메이트, 60% 순도(309㎎, 0.47 mmol)를 -30℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, 이어서, DCM(30㎖×3)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O(30㎖×2) 및 염수(30㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카보닐-*N*-[5-[(4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)설포닐]-2-피리딜]카바메이트(190㎎, 33% 수율; 주석: 75% 순도)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{29}ClN_5O_6S$ [M+H] 계산치: 526.14; 확인치: 526.2.

[0834] **단계 4.**

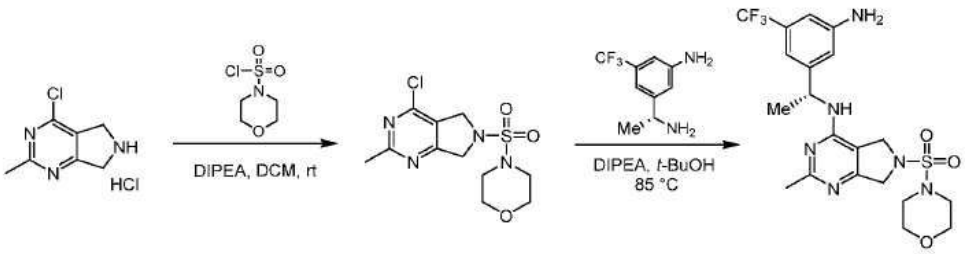
[0835] *n*-BuOH(16㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카보닐-*N*-[5-[(4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리

미딘-6-일)설포닐]-2-피리딜]카바메이트(170㎎, 0.24 ㎜ol; 주석: 75% 순도), (*R*)-3-(1-아미노에틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(74㎎, 0.36 ㎜ol) 및 DIPEA(127㎕, 0.73 ㎜ol)의 혼합물을 N_2(×3)로 퍼지시키고, 이어서, 110℃까지 가열시키고, 3.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc(20㎖×3)로 추출하고, 얻어진 유기층을 H_2O(20㎖×2) 및 염수(20㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-[5-[[4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]설포닐]-2-피리딜]-*N*-*tert*-부톡시카보닐-카바메이트(100㎎, 49% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{31}H_{39}F_3N_7O_6S$ [M+H] 계산치: 694.26; 확인치: 694.2.

[0836] **단계 5.**

[0837] MeOH 중 4M HCl(5㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[5-[[4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]설포닐]-2-피리딜]-*N*-*tert*-부톡시카보닐-카바메이트(90㎎, 87 ㎛ol)의 혼합물을 N_2(×3)로 탈기시키고, 이어서, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-6-((6-아미노피리딘-3-일)설포닐)-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(21㎎, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}F_3N_7O_2S$ [M+H] 계산치: 494.15; 확인치: 494.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H) 5.52 (br s, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0838] **실시예 37. (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-(모르폴리노설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[0839]

[0840] **단계 1.**

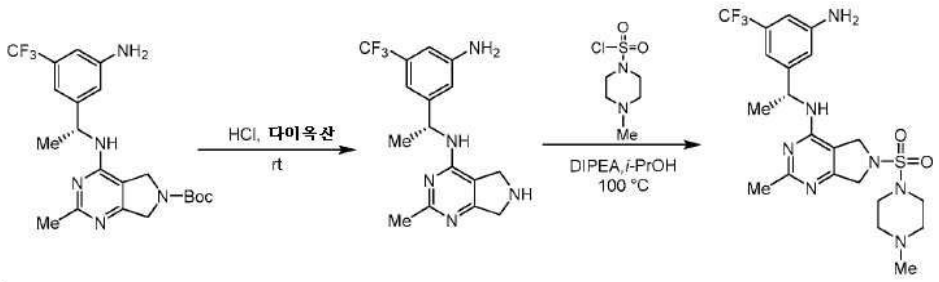
[0841] DCM(6㎖) 중 모르폴린-4-설포닐 클로라이드(901㎎, 4.85 ㎜ol)의 혼합물에 DCM(3㎖) 중 DIPEA(507㎕, 2.91 ㎜ol) 및 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 HCl염(0.1g, 0.5 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하고, 이어서, MeOH(15㎖)를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 MeOH(2.5㎖)와 배산(triturate)시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-((4-클로로-2-메틸-5*H*-피롤로[3,4-*d*] 피리미딘-6(7*H*)-일)설포닐)모르폴린(0.07g)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{16}ClN_3O_3S$ [M+H] 계산치: 319.06; 확인치 319.0; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.68 - 4.75 (m, 4H), 3.74 - 3.81 (m, 4H), 3.28 - 3.35 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).

[0842] **단계 2.**

[0843] *t*-BuOH(5㎖) 중 4-((4-클로로-2-메틸-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)설포닐) 모르폴린(0.05g, 0.16 ㎜ol) 및 (*R*)-3-(1-아미노에틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(32㎎, 0.16 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(137㎕, 0.78 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 85℃까지 가열하고, 21시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-(모르폴리노설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(16㎎, 15% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{26}F_3N_6O_3S$ [M+H] 계산치: 487.17; 확인치 487.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.99 (s, 1H), 6.81 (br s, 2H), 5.36 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (br d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.57 (m, 4H),

3.90 (br s, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 4H), 3.20 - 3.30 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

[0844] **실시예 38. (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[0845]

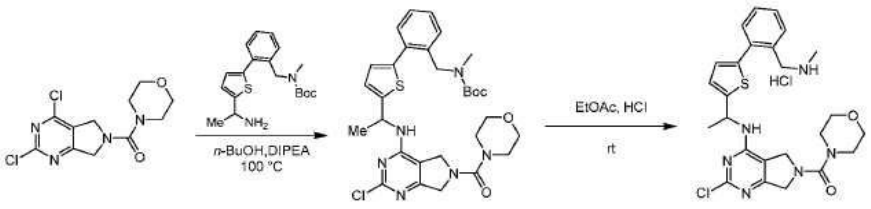
[0846] **단계 1.**

[0847] MeOH 중 4M HCl(2㎖) 중 (*R*)-*tert*-부틸 4-((1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-2-메틸-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6(7*H*)-카복실레이트(150㎎, 0.34 ㎜ol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2(×3)로 퍼지시켰다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시켜 (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(110㎎, 88% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{19}F_3N_5$ [M+H] 계산치: 338.15; 확인치: 338.1.

[0848] **단계 2.**

[0849] *i*-PrOH (2㎖) 중 (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(110㎎, 0.33 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(284㎕, 1.63 ㎜ol) 및 4-메틸피페라진-1-설포닐 클로라이드(65㎎, 0.33 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 100℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 H_2O(2㎖)로 희석시키고, EtOAc(2㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-((4-메틸피페라진-1-일)설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(75㎎, 46% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{29}F_3N_7O_2S$ [M+H] 계산치: 500.2; 확인치: 500.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00 (s, 1 H), 6.82 (s, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.41 - 4.61 (m, 4 H), 3.70 (s, 2 H), 3.34 - 3.39 (m, 4 H), 2.49 - 2.60 (m, 7 H), 2.37 (s, 3 H), 1.59 (s, 2 H).

[0850] **실시예 39. [2-클로로-4-[1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0851]

[0852] **단계 1.**

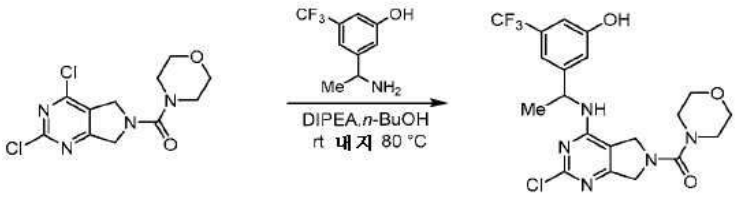
[0853] *tert*-부틸-*N*-[[2-[5-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]-2-티엔일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트는, *tert*-부틸 *N*-[[2-[3-(1-아미노에틸)페닐]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트를 *tert*-부틸-*N*-[[2-[5-(1-아미노에틸)-2-티엔일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트로 치환한 것 이외에는, *tert*-부틸 *N*-[[2-[4-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]티아졸-2-일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트와 마찬가지 방식으로 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.02

(s, 1H), 4.53 - 4.67 (m, 6H), 3.71 (m, 4H), 3.33 - 3.40 (m, 4H), 2.74 (d, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.46 (m, 9H).

[0854] **단계 2.**

[0855] EtOAc 중 4M HCl(1㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[[2-[5-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노]에틸]-2-티엔일]페닐]메틸]-*N*-메틸-카바메이트(0.06g, 0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[5-[2-(메틸아미노메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온 HCl염(15.2mg, 28% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{29}ClN_6O_2S$ [M+H] 계산치: 513.18; 확인치 513.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.56 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.75 - 5.8 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.37 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.74 (m, 3H).

[0856] **실시예 40. [2-클로로-4-[1-[3-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

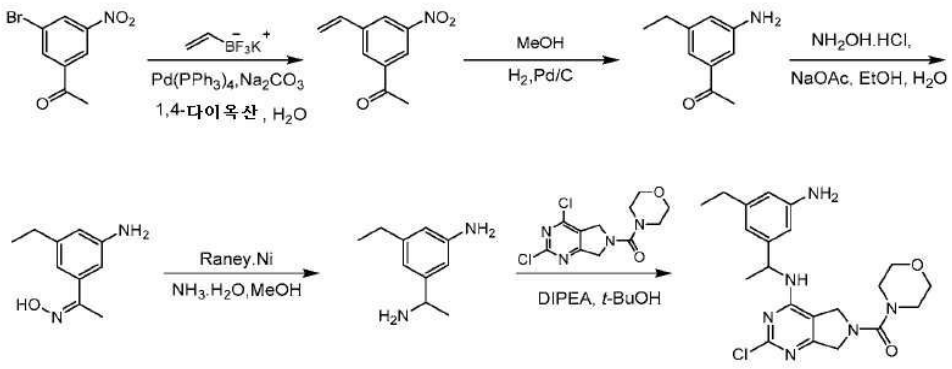


[0857]

[0858] **단계 1.**

[0859] *n*-BuOH(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(100mg, 0.33 mmol) 및 3-(1-아미노에틸)-5-(트라이플루오로메틸)페놀(68mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 DIPEA(115㎕, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(20mg, 13% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}ClF_3N_5O_3$ [M-H] 계산치: 472.13; 확인치 472.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.18 - 10.04 (br m, 1H), 8.14 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.32 - 5.18 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 4H), 3.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0860] **실시예 41. [4-[1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0861]

[0862] **단계 1.**

[0863] N_2 분위기 하에 1,4-다이옥산(12㎖) 및 H_2O(3㎖) 중 1-(3-브로모-5-나이트로-페닐)에탄온(1.3g, 5.33 mmol)의 혼

합물에 칼륨 트라이플루오로(비닐)보레이트(785㎎, 5.86 ㎜ol), $Pd(PPh_3)_4$(616㎎, 0.53 ㎜ol) 및 Na_2CO_3(1.13g, 10.7 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃까지 가열하고, 10시간 동안 교반하였다. H_2O(10㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(3-나이트로-5-비닐-페닐)에탄온(500㎎, 49% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

[0864] **단계 2.**

[0865] MeOH(2㎖) 중 1-(3-나이트로-5-비닐-페닐)에탄온(250㎎, 1.31 ㎜ol)의 혼합물에 10% wt. Pd/C(1.54g, 1.31 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 H_2(15 psi) 분위기 하에 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에탄온(110㎎, 52% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0866] **단계 3.**

[0867] EtOH(1㎖) 및 H_2O(0.5㎖) 중 $NH_2OH.HCl$(64㎎, 0.92 ㎜ol)의 혼합물에 NaOAc(126㎎, 1.53 ㎜ol) 및 1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에탄온(100㎎, 0.61 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에탄온 옥심(100㎎, 92% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.91 - 4.27 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

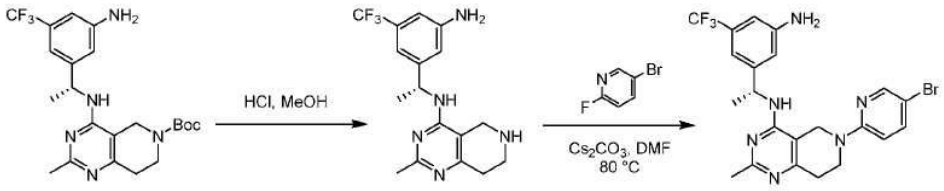
[0868] **단계 4.**

[0869] MeOH(0.5㎖) 중 1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에탄온 옥심(100㎎, 0.56 ㎜ol)의 혼합물에 30% 수성 NH_3(72㎕, 0.56 ㎜ol) 및 Raney-Ni(48㎎, 0.56 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 H_2(15 psi) 분위기 하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 3-(1-아미노에틸)-5-에틸-아닐린(150㎎)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{17}N_2$ [M+H] 계산치: 165.13; 확인치 165.3.

[0870] **단계 5.**

[0871] *t*-BuOH(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(83㎎, 0.27 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(447㎕, 2.74 ㎜ol) 및 3-(1-아미노에틸)-5-에틸-아닐린(90㎎, 0.55 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[1-(3-아미노-5-에틸-페닐)에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(7㎎, 3% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ [M+H] 계산치: 431.19; 확인치 431.2; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 2.53 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0872] **실시예 42. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(5-브로모-2-피리딜)-2-메틸-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[0873] 

[0874] **단계 1.**

[0875] *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(0.25g, 0.55 mmol)에 MeOH 중 HCl(10㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(0.22g)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

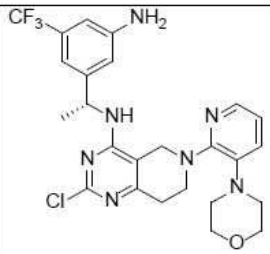
[0876] **단계 2.**

[0877] DMF(3㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(0.22g, 0.57 mmol)의 혼합물에 5-브로모-2-플루오로-피리딘(200㎎, 1.13 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.11g, 3.40 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 13시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(5-브로모-2-피리딜)-2-메틸-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민 HCO_2H 염(43㎎, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{23}BrF_3N_6$ [M+H] 계산치: 507.1; 확인치 507.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 3H), 6.80 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 2.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

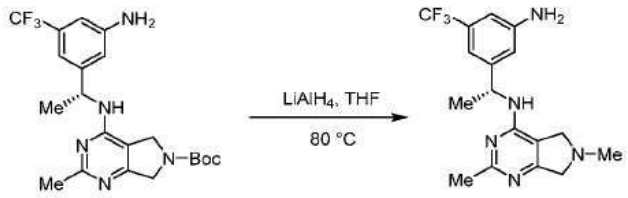
[0878] **실시예 186. (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-클로로-6-(3-모르폴리노피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[0879] (R)-N-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-클로로-6-(3-모르폴리노피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민은 실시예 42와 유사한 방식으로 합성하였다.

[0880]

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 186.		534.1

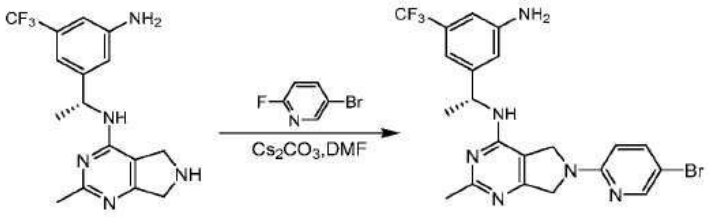
[0881] **실시예 43. [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-6-일]-(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온의 합성**

[0882] 

[0883] **단계 1.**

[0884] THF(1㎖) 중 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(100㎎, 0.23 ㎜ol)의 혼합물에 $LiAlH_4$(13㎎, 0.34 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 15℃까지 냉각시키고, 이어서, H_2O(3㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(5㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트라이아진-6-일]-(3-하이드록시아제티딘-1-일)메탄온(36㎎, 43% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{20}F_3N_5$ [M+H] 계산치: 352.2; 확인치 352.1; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 - 8.22 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

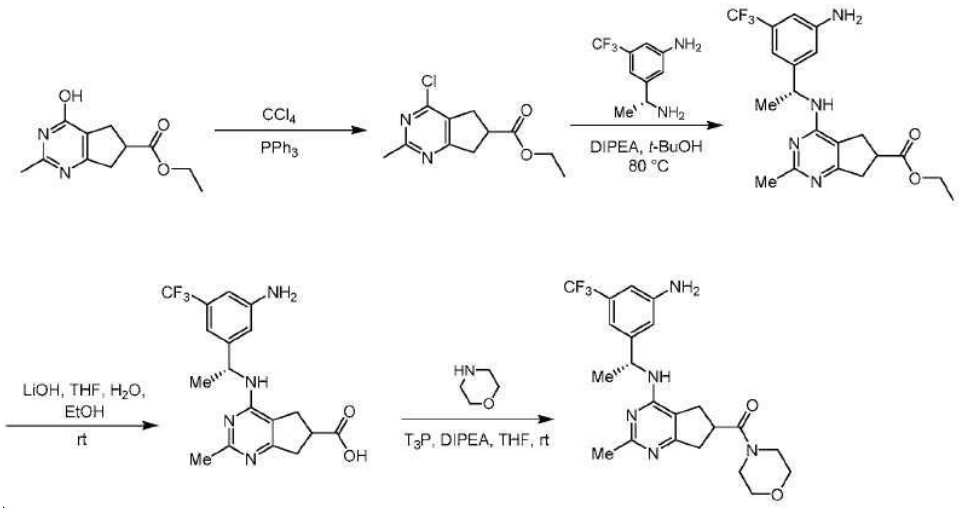
[0885] **실시예 44. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(5-브로모-2-피리딜)-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[0886] 

[0887] **단계 1.**

[0888] DMF(3㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(128㎎, 0.38 ㎜ol) 및 5-브로모-2-플루오로-피리딘(200㎎, 1.14 ㎜ol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(618㎎, 1.90 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃까지 가열하고, 5시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(5-브로모-2-피리딜)-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(44㎎, 23% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{21}BrF_3N_6$ [M+H] 계산치: 493.09; 확인치 493.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.43 - 2.41 (m, 3H), 1.57 - 1.54 (m, 3H).

[0889] **실시예 45. [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0890]

[0891] **단계 1.**

[0892] DCE(5㎖) 중 에틸 4-하이드록시-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실레이트(500㎎, 2.25 ㎜ol)의 혼합물에 CCl_4(649㎕, 6.75 ㎜ol) 및 Ph_3P(1.18g, 4.50 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(3㎖)에 붓고, EtOAc(2㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실레이트(400㎎, 74% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}ClN_2O_2$ [M+H] 계산치: 241.1; 확인치 241.0.

[0893] **단계 2.**

[0894] N_2 분위기 하에 *t*-BuOH(0.2㎖) 중 에틸 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실레이트(200㎎, 0.83 ㎜ol)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(170㎎, 0.83 ㎜ol) 및 DIPEA(434㎕, 2.49 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 20시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(1㎖)에 붓고, EtOAc(1㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(1㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 에틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실레이트(170㎎, 50% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{24}F_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 409.2; 확인치 409.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 5.43 - 5.20 (m, 1H), 4.57 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.07(m, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0895] **단계 3.**

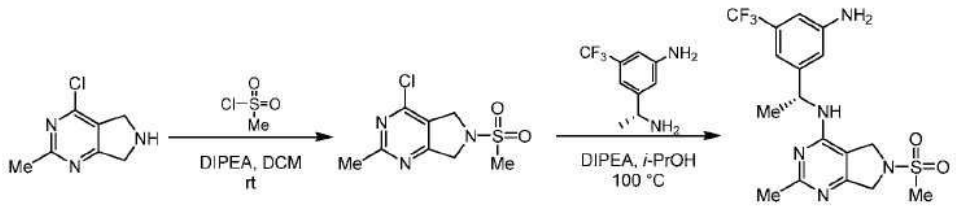
[0896] THF(0.8㎖) 중 에틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸] 아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실레이트(170㎎, 0.42 ㎜ol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$(18㎎, 0.42 ㎜ol), H_2O(0.6㎖) 및 EtOH(0.4㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실산(150㎎, 95% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{20}F_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 381.1; 확인치 381.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.85 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 3H), 1.48 - 1.44 (m, 3H).

[0897] **단계 4.**

[0898] [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온은, 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]티에

노[3,2-*d*] 피리미딘-6-카복실산을 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*d*]피리미딘-6-카복실산으로 치환한 것 이외에는, [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 450.2; 확인치 450.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.92 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.41 - 5.37 (s, 1H), 3.71 - 3.67 (s, 2H), 3.67 - 3.66 (m, 4H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.12 - 3.11 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 3H).

[0899] **실시예 46. (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-(메틸설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[0900] 

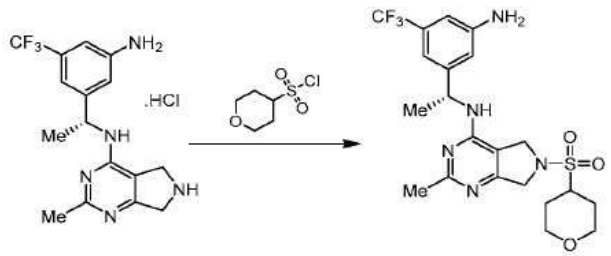
[0901] **단계 1.**

[0902] 0℃에서 DCM(3㎖) 중 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘(100㎎, 0.59 ㎜ol) 및 DIPEA(308㎕, 1.77 ㎜ol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(55㎕, 0.71 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 DCM(6㎖)으로 희석시키고, 염수(1㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-메틸-6-(메틸설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘(135㎎, 92% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_{11}ClN_3O_2S$ [M+H] 계산치: 248.0; 확인치: 248.1.

[0903] **단계 2.**

[0904] (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-(메틸설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 4-((4-클로로-2-메틸-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)설포닐) 모르폴린을 4-클로로-2-메틸-6-(메틸설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘으로 치환한 것 이외에는, (*R*)-*N*-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-메틸-6-(모르폴리노설포닐)-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{21}F_3N_5O_2S$ [M+H] 계산치: 416.13; 확인치: 416.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.99 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.66 - 4.77 (br s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.91 (br s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.47 - 2.55 (m, 3H), 1.58 (s, 3H).

[0905] **실시예 47. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-테트라하이드로피란-4-일설포닐-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[0906] 

[0907] **단계 1.**

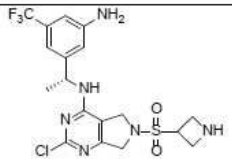
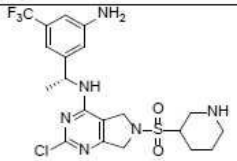
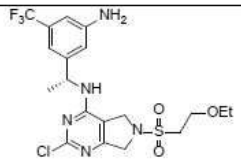
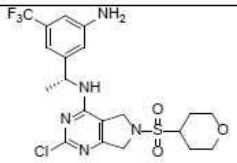
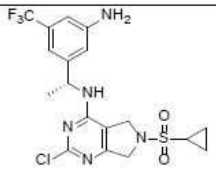
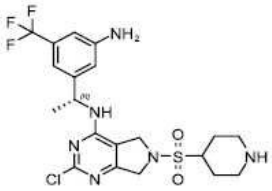
[0908] MeCN(0.9㎖) 및 1,4-다이옥산(0.6㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(135㎎, 0.36 ㎜ol) 및 테트라하이드로피란-4-설포닐 클로라이드(67㎎, 0.36 ㎜ol)의 혼합물에 TEA(151㎕, 1.08 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안

교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H_2O(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-테트라하이드로피란-4-일설포닐-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(90mg, 51% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{27}F_3N_5O_3S$ [M+H] 계산치: 486.2; 확인치 486.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0909] 이하의 표 3에서의 실시예는 실시예 47과 마찬가지 방식으로 합성하였다.

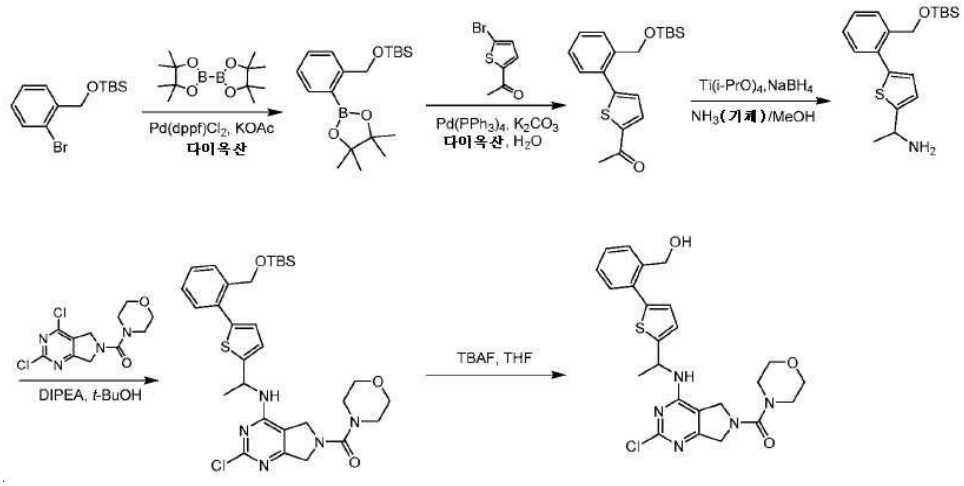
표 3

실시예 48 내지 52 및 187

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 48. (실시예 166.을 또한 참조)		477.4
실시예 49.		505.4
실시예 50.		494.4
실시예 51.		506.4, 507.2
실시예 52.		462.27
실시예 187.		505.0

[0910]

[0911] **실시예 53. [2-클로로-4-[1-[5-[2-(하이드록시메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[0912]

[0913] **단계 1.**

[0914] N_2 분위기 하에 1,4-다이옥산(15㎖) 중 (2-브로모페닐)메톡시-*tert*-부틸-다이메틸실란(1.0g, 3.3 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론(1.0g, 4.0 mmol)의 혼합물에 KOAc(652mg, 6.64 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(271mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 10시간 동안 교반하였다. H_2O(20㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(20㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸-다이메틸-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메톡시]실란(1g, 87% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.6 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 0.96 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

[0915] **단계 2.**

[0916] 1,4-다이옥산(10㎖) 및 H_2O(2㎖) 중 *tert*-부틸-다이메틸-[[2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메톡시]실란(1.0g, 2.9 mmol) 및 1-(5-브로모-2-티엔일)에탄온(589mg, 2.9 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(332mg, 0.29 mmol) 및 K_2CO_3(1.59g, 11.48 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 10시간 동안 교반하였다. H_2O(20㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(20㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에탄온(0.85g, 85% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0917] **단계 3.**

[0918] MeOH(10㎖) 중 1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에탄온(0.8g, 2.3 mmol)의 혼합물에 NH_3(118mg, 6.93 mmol) 및 Ti(*i*-PrO)$_4$(1.36㎖, 4.62 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하고, 이어서, $NaBH_4$(131mg, 3.46 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙-H_2O(10㎖)에 붓고 EtOAc(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민(400mg, 50% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.12 (br s, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

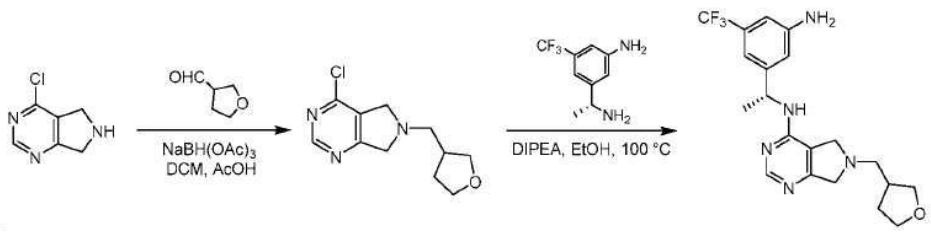
[0919] **단계 4.**

[0920] *t*-BuOH(3㎖) 중 1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에탄아민(100㎎, 0.29 ㎜ol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(87㎎, 0.29 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(100㎕, 0.58 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 100℃까지 가열하고, 10시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(5㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [4-[1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(150㎎, 85% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{30}H_{41}ClN_5O_3SSi$ [M+H] 계산치: 614.2; 확인치 614.2.

[0921] **단계 5.**

[0922] THF(5㎖) 중 [4-[1-[5-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(100㎎, 0.16 ㎜ol)의 혼합물에 THF 중 1M TBAF(326㎕, 0.33 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 빙-H_2O(5㎖)에 붓고, EtOAc(5㎖×4)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[5-[2-(하이드록시메틸)페닐]-2-티엔일]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(45㎎, 55% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{27}ClN_5O_3S$ [M+H] 계산치: 500.14; 확인치 500.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.59 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 6H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0923] **실시예 54. (실시예 110.을 또한 참조) *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[0924]

[0925] **단계 1.**

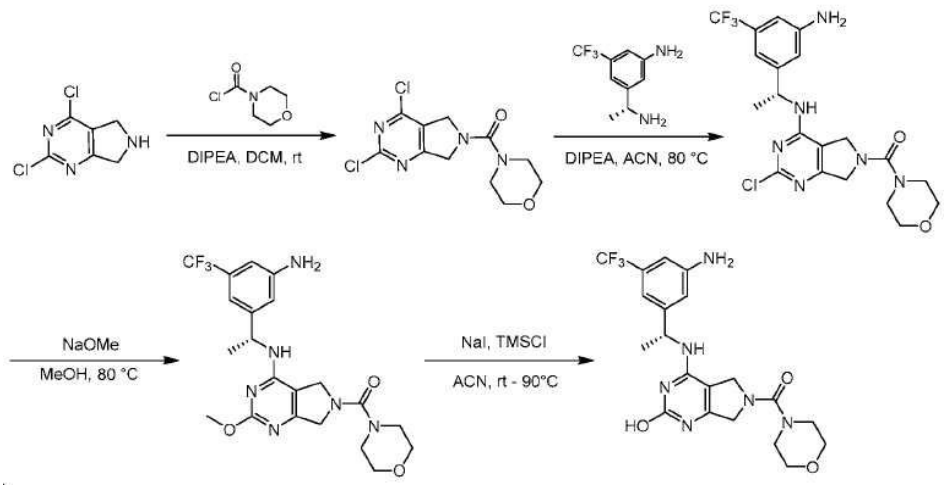
[0926] DCM(3.5㎖) 및 AcOH(1.5㎖) 중 4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염(450㎎, 1.67 ㎜ol) 및 테트라하이드로퓨란-3-카브알데하이드(151㎕, 1.67 ㎜ol)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(884㎎, 4.17 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H_2O(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘(120㎎)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{15}ClN_3O$ [M+H] 계산치: 240.1; 확인치 240.1.

[0927] **단계 2.**

[0928] EtOH(2.5㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(205㎎, 1.0 ㎜ol) 및 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘(120㎎, 0.50 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(872㎕, 5.0 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(10㎎, 5% 수율)을 제공하였다.

LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{25}F_3N_5O$ [M+H] 계산치: 408.2; 확인치 408.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.27 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 6H), 3.77 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.53 (td, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.75 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0929] **실시예 55. [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메톡시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온 및 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-하이드록시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

[0930] 

[0931] **단계 1.**

[0932] DCM(5㎖) 중 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 HCl염(340mg, 1.5 mmol) 및 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(175㎕, 1.5 mmol)의 혼합물에 DIPEA(1.3㎖, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(400mg, 88% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{13}Cl_2N_4O_2$ [M+H] 계산치: 303.03; 확인치: 302.8; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 4.76 (s, 4H), 3.63 - 3.69 (m, 4H), 3.25 - 3.31 (m, 4H).

[0933] **단계 2.**

[0934] MeCN(10㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(400mg, 1.32 mmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(269mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 DIPEA(1.15㎖, 6.60 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(350mg, 56% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 471.14; 확인치: 470.9; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.35 (br s, 1H), 4.85 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.70 - 3.75 (m, 4H), 3.32 - 3.37 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0935] **단계 3.**

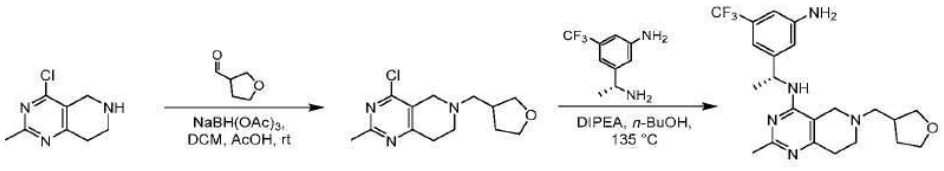
[0936] MeOH(1㎖) 중 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(110mg, 0.23 mmol)의 혼합물에 나트륨 메톡사이드, 30% 순도(84mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 80℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NH_4Cl(2㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(2㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메톡시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(42mg, 39% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치:

467.20; 확인치: 467.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.25 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.47 - 4.55 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.75 (m, 4H), 3.35 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[0937] **단계 4.**

[0938] MeCN(5㎖) 중 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메톡시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(200㎎, 0.43 ㎜ol) 및 NaI(122㎎, 0.82 ㎜ol)의 혼합물에 TMSCl(109 ㎕, 0.86 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 90℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-하이드록시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(83㎎, 43% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{24}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 453.18; 확인치: 453.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.43 (m, 1H) 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0939] **실시예 56. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[0940] 

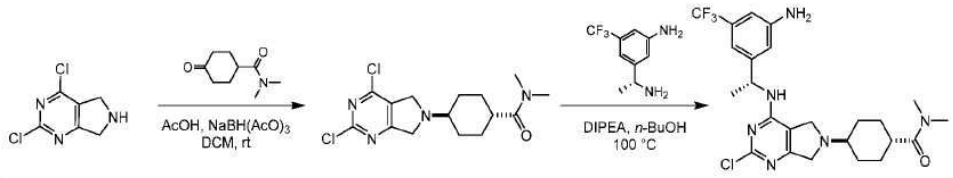
[0941] **단계 1.**

[0942] DCM(7㎖) 중 4-클로로-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-*d*]피리미딘 TFA염(0.53g, 1.78 ㎜ol) 및 테트라하이드로퓨란-3-카브알데하이드(482㎕, 5.34 ㎜ol)의 혼합물에 AcOH(3㎖) 및 $NaBH(OAc)_3$(1.89g, 8.9 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 이어서, H_2O(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(10㎖×5)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-클로로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘(0.23g, 48% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 4H), 2.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H).

[0943] **단계 2.**

[0944] *n*-BuOH(2㎖) 중 4-클로로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘(0.13g, 0.49 ㎜ol)의 혼합물에 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(198㎎, 0.97 ㎜ol) 및 DIPEA(846㎕, 4.86 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 크림핑된 바이알에서 135℃까지 가열하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC(×2)에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-7,8-다이하이드로-5*H*-피리도[4,3-*d*]피리미딘-4-아민(35㎎, 17% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{29}F_3N_5O$ [M+H] 계산치: 436.2; 확인치 436.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.52 - 5.38 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

[0945] **실시예 57. 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-*N*,*N*-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드의 합성**



[0946]

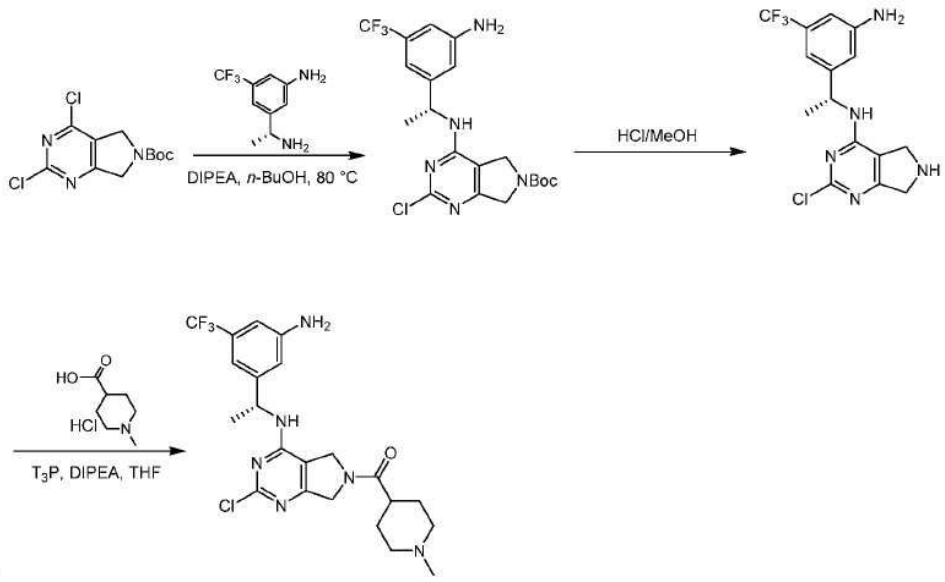
[0947] **단계 1.**

[0948] DCM(11.2㎖) 및 AcOH(4.8㎖) 중 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염(1.68g, 5.53 mmol), *N*,*N*-다이메틸-4-옥소-사이클로헥산카복스아마이드(935mg, 5.53 mmol)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(4.10g, 19.3 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-(2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-*N*,*N*-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(150mg, 8% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{21}Cl_2N_4O$ [M+H] 계산치: 343.10; 확인치 343.2.

[0949] **단계 2.**

[0950] *n*-BuOH(1㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(93mg, 0.46 mmol) 및 4-(2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-*N*,*N*-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(120mg, 0.35 mmol)의 혼합물에 DIPEA(609㎕, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 5시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-*N*,*N*-다이메틸-사이클로헥산카복스아마이드(20mg, 11% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{31}ClF_3N_6O$ [M+H] 계산치: 511.21; 확인치 511.4; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.31 (m, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 1H), 3.73 - 3.95 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.42 - 2.56 (m, 2H), 2.09 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.71 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27- 1.30 (m, 2H).

[0951] **실시예 58. [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(1-메틸-4-피페리딜)메탄온의 합성**



[0952]

[0953] **단계 1.**

[0954] *n*-BuOH(15㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(265mg, 1.3 mmol)의 혼합물에 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(301mg, 1.0 mmol) 및 DIPEA(678㎕, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 10시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메

틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(385㎎, 65% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.91 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 4H), 1.54 - 1.48 (m, 12H).

[0955] **단계 2.**

[0956] MeOH 중 4M HCl(15㎖, 60 ㎜ol) 중 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(380㎎, 0.83 ㎜ol)의 혼합물을 15℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(350㎎)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

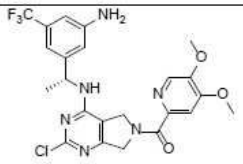
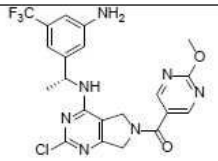
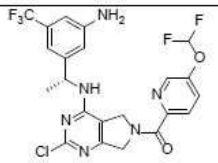
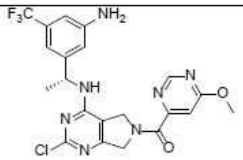
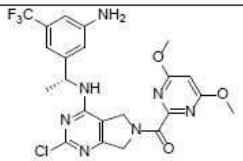
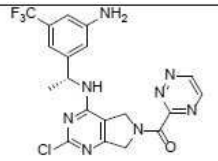
[0957] **단계 3.**

[0958] 15℃에서 THF(5㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(350㎎, 0.89 ㎜ol)의 혼합물에 1-메틸피페리딘-4-카복실산(127㎎, 0.89 ㎜ol), DIPEA(619㎕, 3.55 ㎜ol) 및 T3P(396㎕, 1.33 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 15℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(1-메틸-4-피페리딜)메탄온(85㎎, 20% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ [M+H] 계산치: 483.18; 확인치 483.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.34 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 4H), 1.54 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 3H).

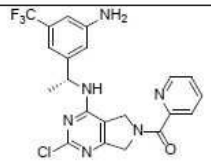
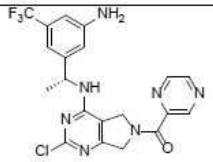
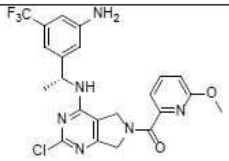
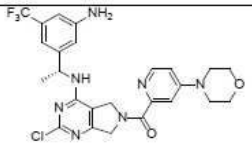
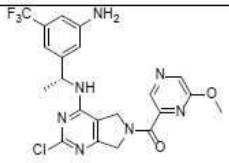
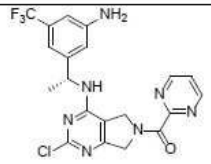
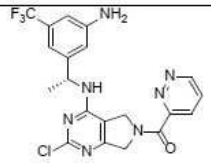
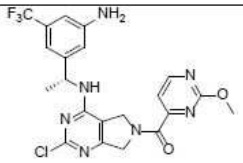
[0959] 이하의 표 4에서의 실시예는 실시예 58과 마찬가지 방식으로 합성하였다.

표 4

실시예 59 내지 108 및 188 내지 347

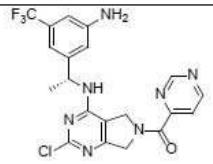
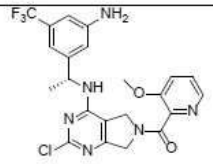
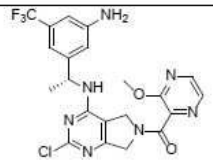
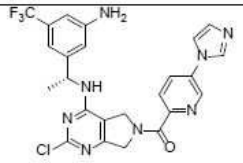
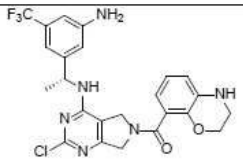
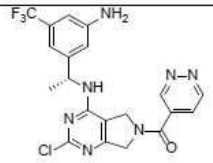
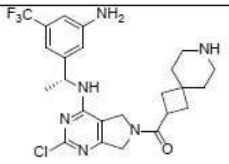
실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 59.		523.4
실시예 60.		494.5
실시예 61.		529.4
실시예 62.		494.4
실시예 63.		524.5
실시예 64.		465.4

[0960]

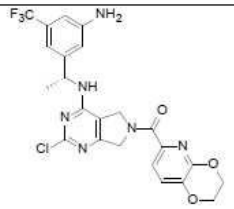
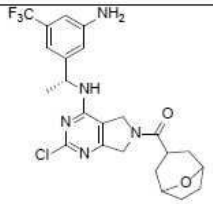
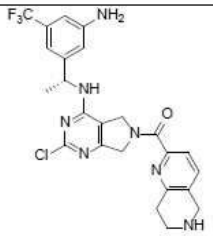
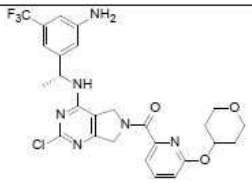
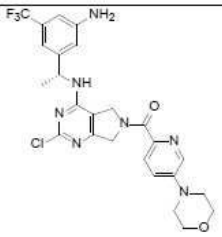
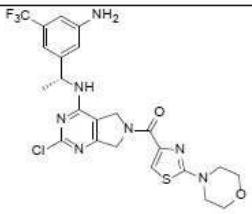
실시예 65.		463.5
실시예 66.		464.4
실시예 67.		493.5
실시예 68.		548.5
실시예 69.		494.5
실시예 70.		464.4
실시예 71.		464.4
실시예 72.		494.5

[0961]

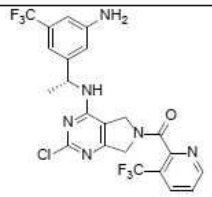
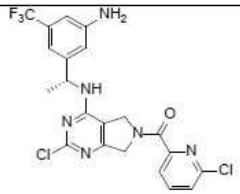
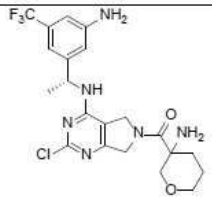
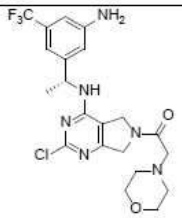
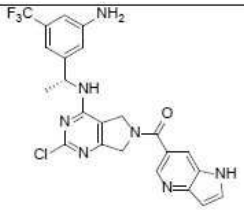
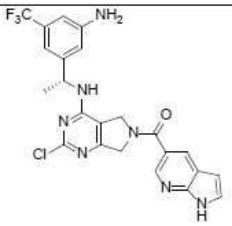
[0962]

실시예 73.		464.4
실시예 74.		493.5
실시예 75.		494.5
실시예 76.		529.5
실시예 77.		519.5
실시예 78.		464.4
실시예 79.		509.5

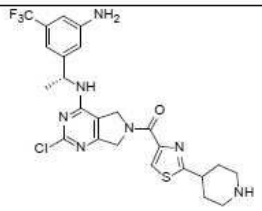
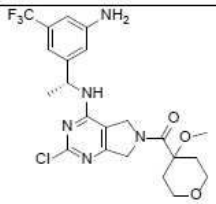
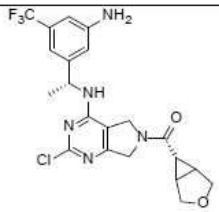
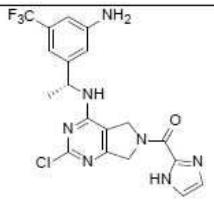
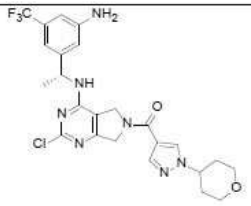
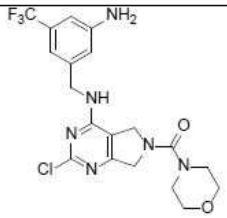
[0963]

실시예 80.		521.4
실시예 81.		496.5
실시예 82.		518.5
실시예 83.		563.4
실시예 84.		548.5
실시예 85.		554.4

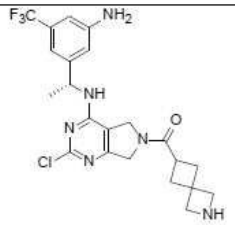
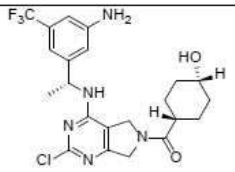
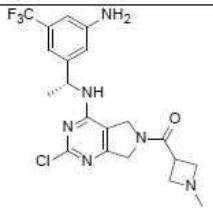
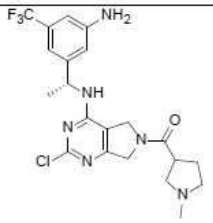
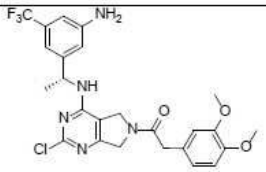
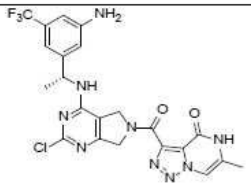
[0964]

실시예 86.		531.4
실시예 87.		497.4
실시예 88.		485.5
실시예 89.		485.4
실시예 90.		502.4
실시예 91.		502.4

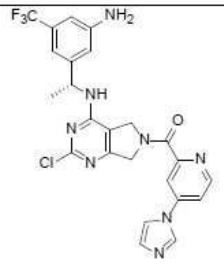
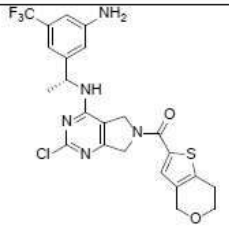
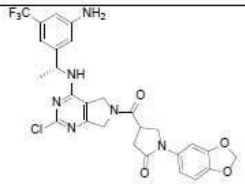
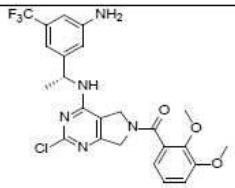
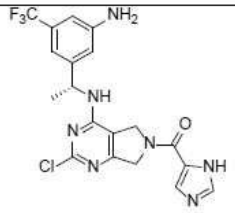
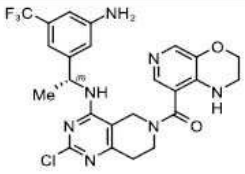
[0965]

실시예 92.		552.5
실시예 93.		500.5, 501.2, 500.1, 500
실시예 94.		468.5
실시예 95.		452.2
실시예 96.		536.5
실시예 97.		470.4

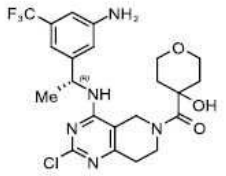
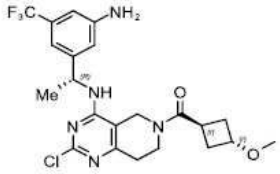
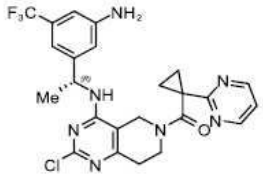
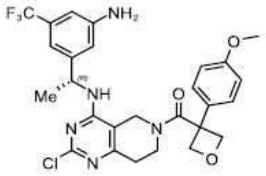
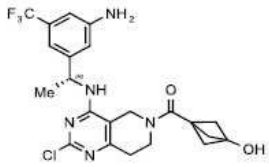
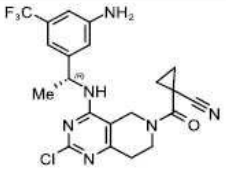
[0966]

실시예 98.		481.5
실시예 99.		484.4
실시예 100.		455.4
실시예 101.		469.5
실시예 102.		536.5
실시예 103.		534.5

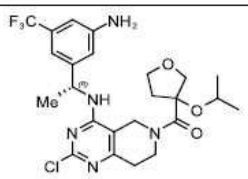
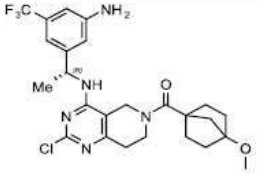
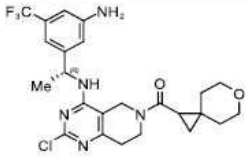
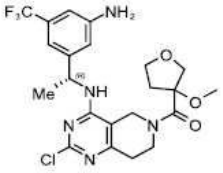
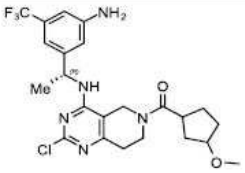
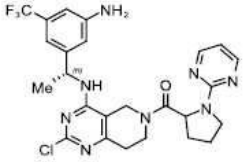
[0967]

실시예 104.		529.39
실시예 105.		524.4
실시예 106.		589.5
실시예 107.		522.4
실시예 108.		452.4
실시예 188.		483.2

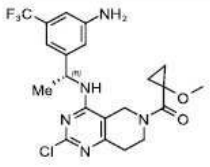
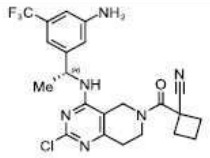
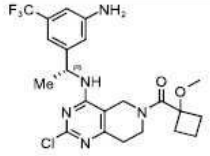
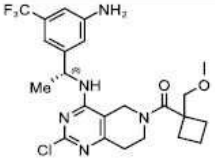
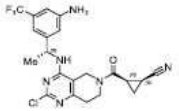
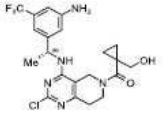
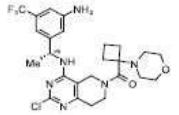
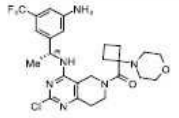
[0968]

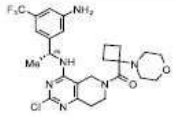
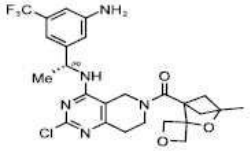
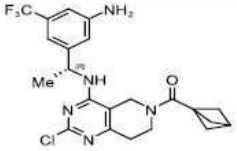
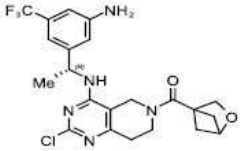
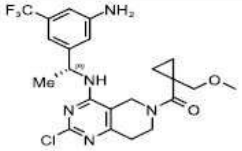
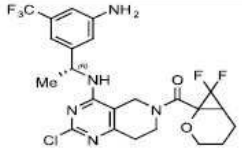
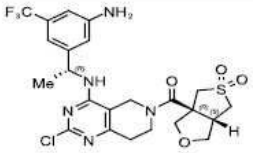
실시예 189.		500.5
실시예 190.		484.5
실시예 191.		518.6
실시예 192.		562.6
실시예 193.		482.5
실시예 194.		465.5

[0969]

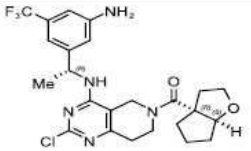
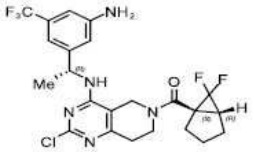
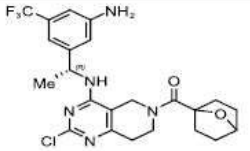
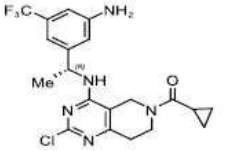
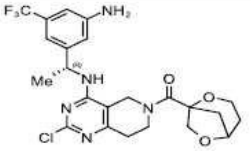
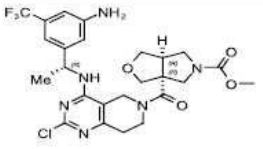
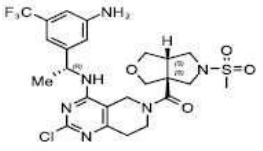
실시예 195.		528.6
실시예 196.		524.6
실시예 197.		510.6
실시예 198.		500.5
실시예 199.		498.6
실시예 200		547.6

[0970]

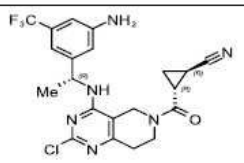
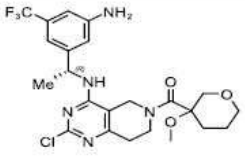
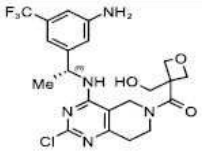
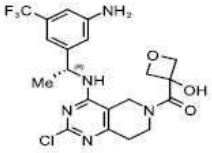
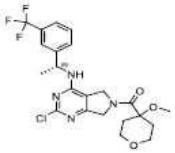
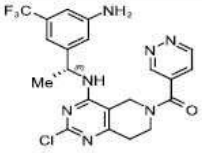
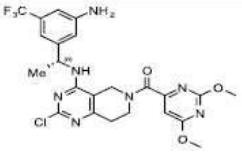
실시예 201.		470.6
실시예 202.		479.5
실시예 203.		484.5
실시예 204.		498.6
실시예 205.		465.4
실시예 206.		470.5
실시예 207.		539.5
실시예 208		595.5

실시예 209.		454.5
실시예 210.		538.5
실시예 211.		466.5
실시예 212.		482.5
실시예 213		484.6
실시예 214.		532.5
실시예 215.		560.5

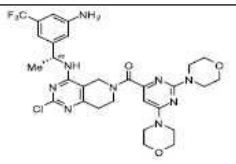
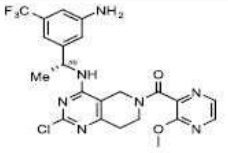
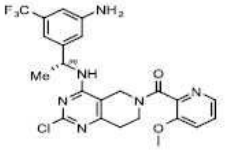
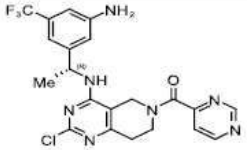
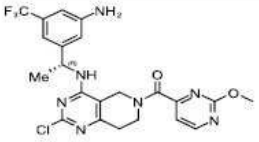
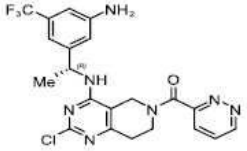
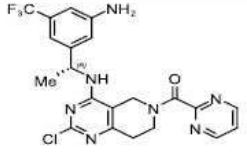
[0971]

실시예 216.		510.6
실시예 217.		518.5
실시예 218.		496.5
실시예 219.		44.05
실시예 220.		512.6
실시예 221.		569.6
실시예 222.		589.5

[0972]

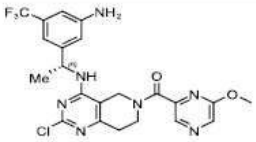
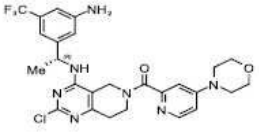
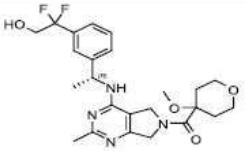
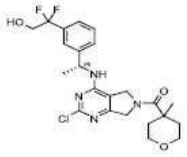
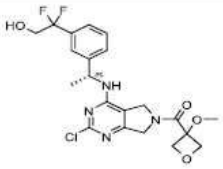
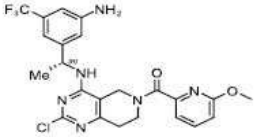
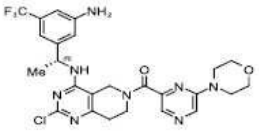
실시예 223.		465.5
실시예 224.		514.5
실시예 225.		486.5
실시예 226.		472.5
실시예 227.		485.0
실시예 228.		477.9
실시예 229.		537.9

[0973]

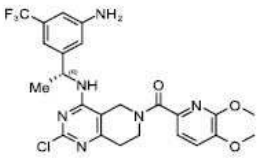
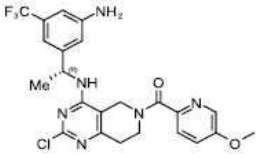
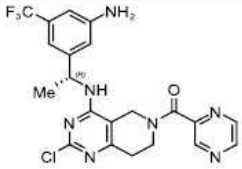
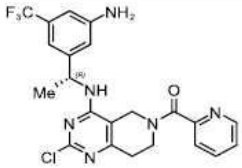
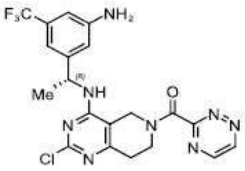
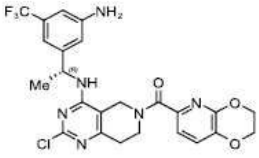
실시예 230.		648.1
실시예 231.		507.9
실시예 232.		506.9
실시예 233.		478
실시예 234.		507.9
실시예 235.		477.9
실시예 236.		477.9

[0974]

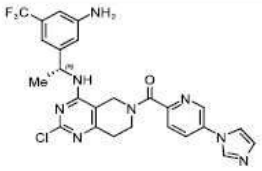
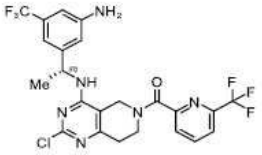
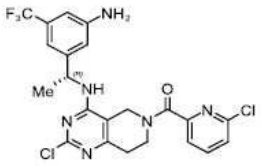
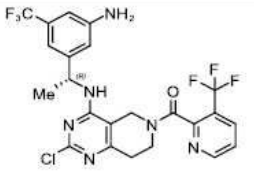
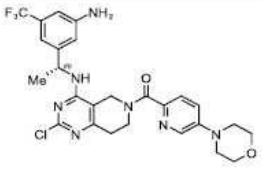
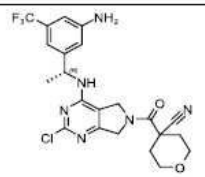
[0975]

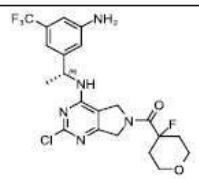
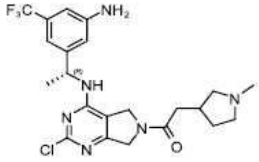
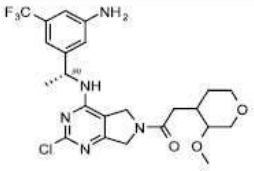
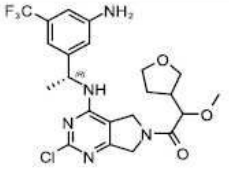
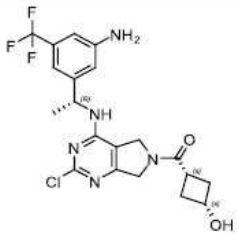
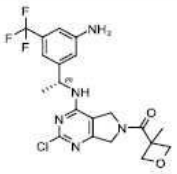
실시예 237.		507.9
실시예 238.		562.0
실시예 239.		477.2
실시예 240.		481.1
실시예 241.		469.0
실시예 242.		507.5
실시예 243.		563.6

[0976]

실시예 244.		537.5
실시예 245.		507.5
실시예 246.		478.4
실시예 247.		477.4
실시예 248.		479.5
실시예 249.		535.5

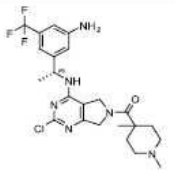
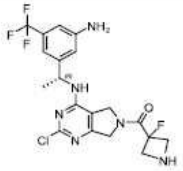
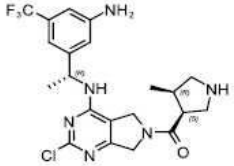
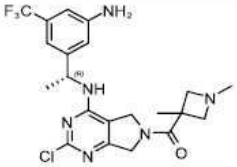
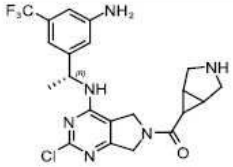
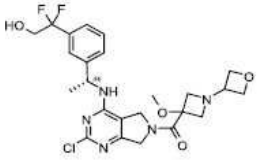
[0977]

실시예 250.		543.6
실시예 251.		545.4
실시예 252.		511.3
실시예 253.		545.5
실시예 254.		562.6
실시예 255.		495.5

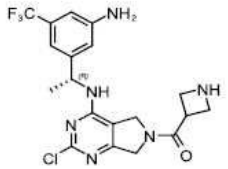
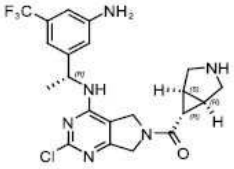
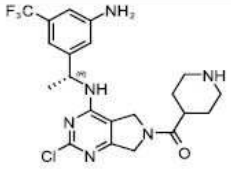
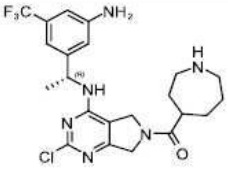
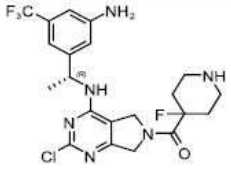
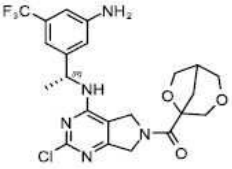
실시예 256.		488.5
실시예 257.		483.4
실시예 258.		514.4
실시예 259.		500.4
실시예 260.		456.4
실시예 261.		456.5

[0978]

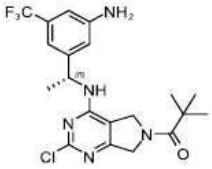
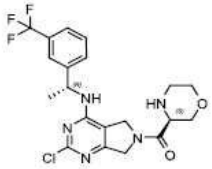
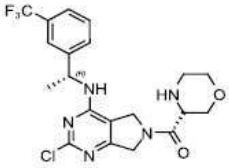
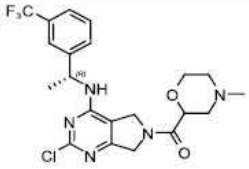
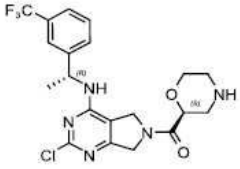
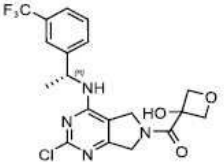
[0979]

실시예 262.		497.5
실시예 263.		459.4
실시예 264.		469.5
실시예 265.		469.5
실시예 266.		467.5
실시예 267.		524.2

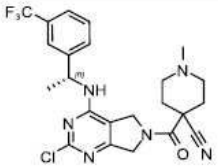
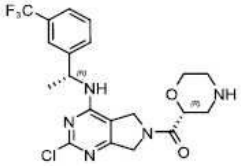
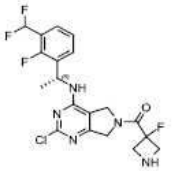
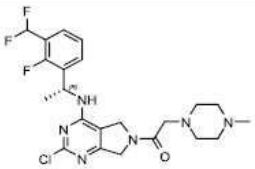
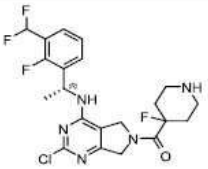
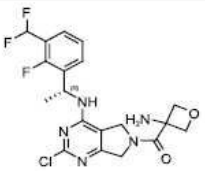
[0980]

실시예 268.		441.4
실시예 269.		467.4
실시예 270.		469.5
실시예 271.		479.5
실시예 272.		487.4
실시예 273.		498.5

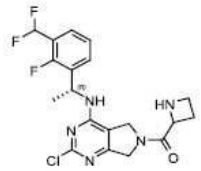
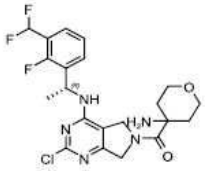
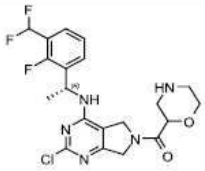
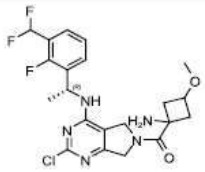
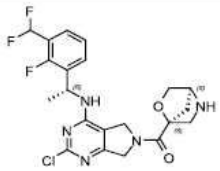
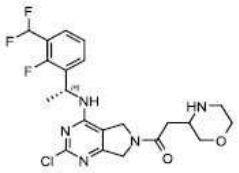
[0981]

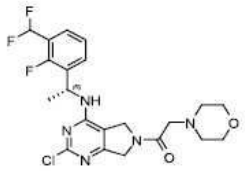
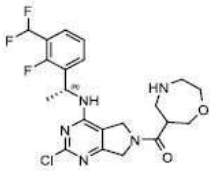
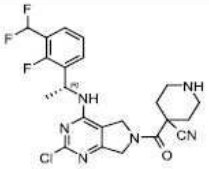
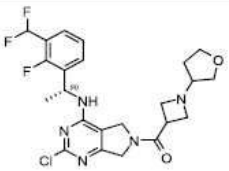
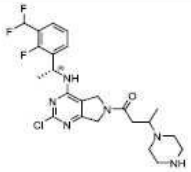
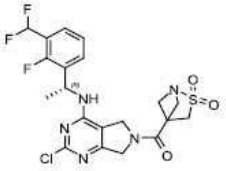
실시예 274.		442.4
실시예 275.		456.4
실시예 276.		456.4
실시예 277.		470.4
실시예 278.		456.4
실시예 279.		443.5

[0982]

실시예 280.		493.5
실시예 281.		456.5
실시예 282.		444.1
실시예 283.		483.5
실시예 284.		472.5
실시예 285.		442.4

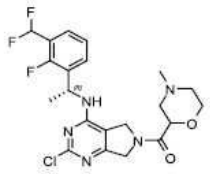
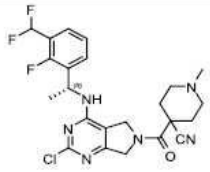
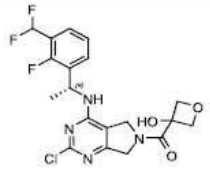
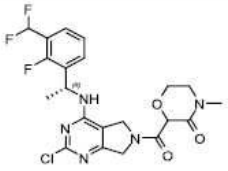
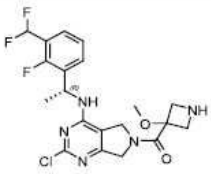
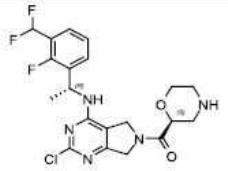
[0983]

실시예 286.		426.4
실시예 287.		470.4
실시예 288.		456.4
실시예 289.		470.4
실시예 290.		468.4
실시예 291.		470.4

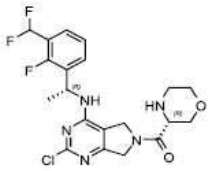
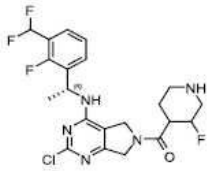
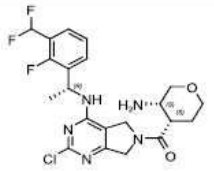
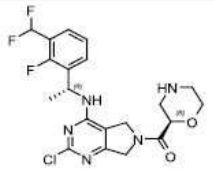
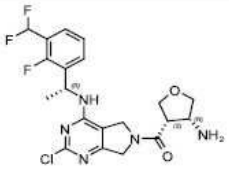
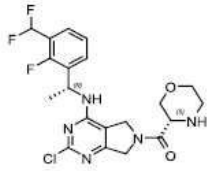
실시예 292.		470.4
실시예 293.		470.4
실시예 294.		479.5
실시예 295.		496.6
실시예 296.		498.3
실시예 297.		502.5

[0984]

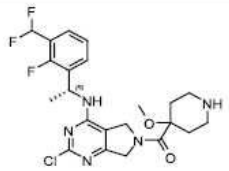
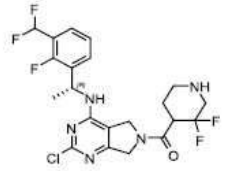
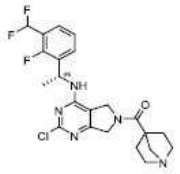
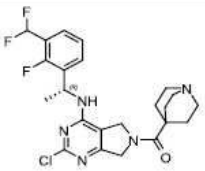
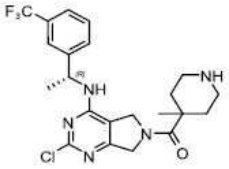
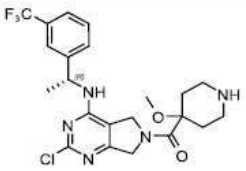
[0985]

실시예 298.		470.4
실시예 299.		493.6
실시예 300.		443.5
실시예 301.		484.4
실시예 302.		456.5
실시예 303.		456.3

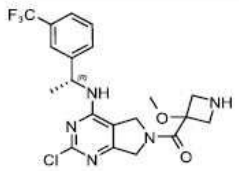
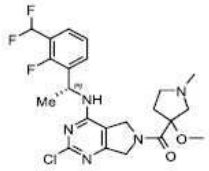
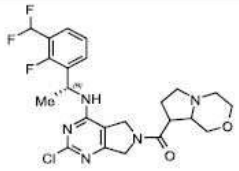
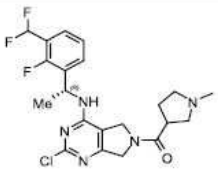
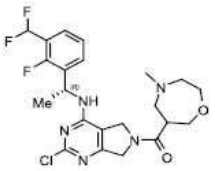
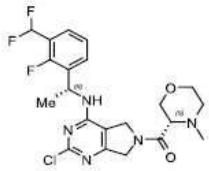
[0986]

실시예 304.		456.5
실시예 305.		472.5
실시예 306.		470.4
실시예 307.		456.4
실시예 308.		456.5
실시예 309.		456.4

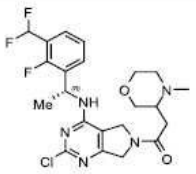
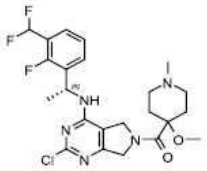
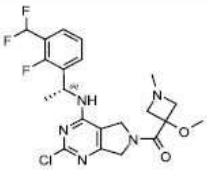
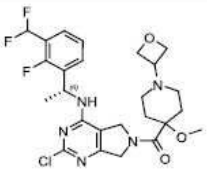
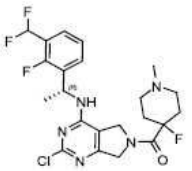
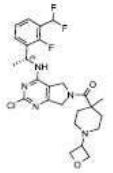
[0987]

실시예 310.		484.5
실시예 311.		490.4
실시예 312.		466.4
실시예 313.		480.5
실시예 314.		468.5
실시예 315.		484.5

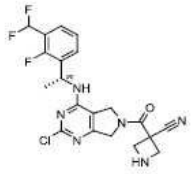
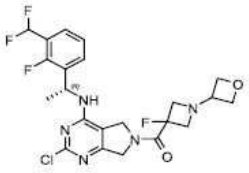
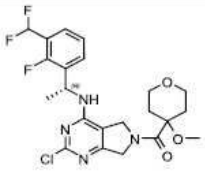
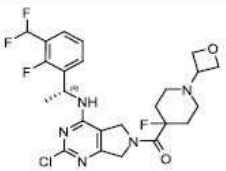
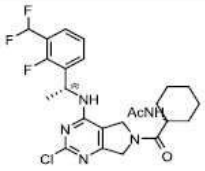
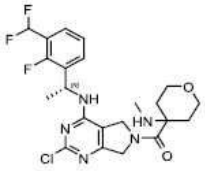
[0988]

실시예 316.		456.4
실시예 317.		458.5
실시예 318.		496.4
실시예 319.		454.5
실시예 320.		484.4
실시예 321.		470.3

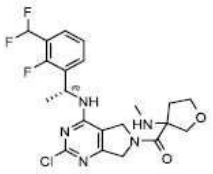
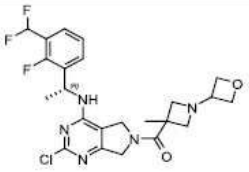
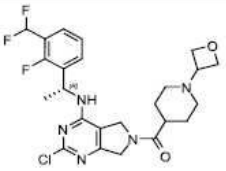
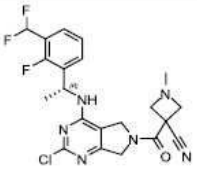
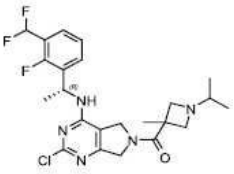
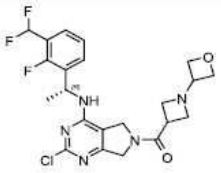
[0989]

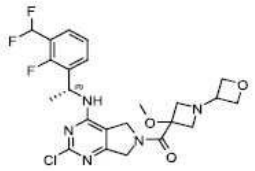
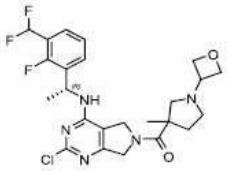
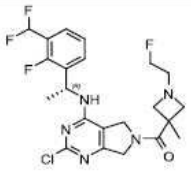
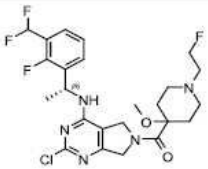
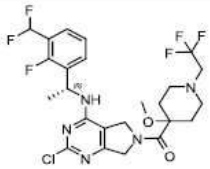
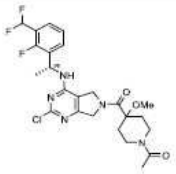
실시예 322.		484.4
실시예 323.		497.7
실시예 324.		469.9
실시예 325.		540.0
실시예 326.		485.9
실시예 327.		524.0

[0990]

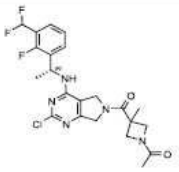
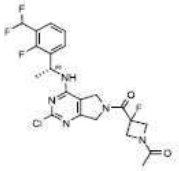
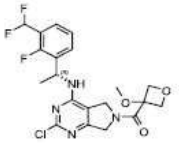
실시예 328.		451.0
실시예 329.		500.2
실시예 330.		485.0
실시예 331.		528.0
실시예 332.		510.5
실시예 333.		484.4

[0991]

실시예 334.		470.4
실시예 335.		496.2
실시예 336.		510.0
실시예 337.		464.9
실시예 338.		481.7
실시예 339.		482.2

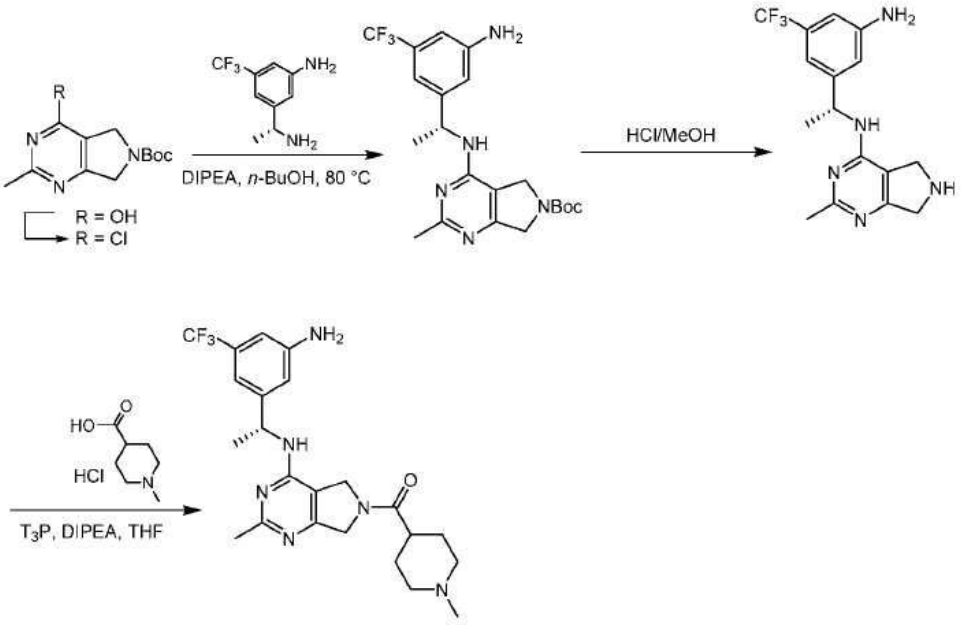
실시예 340.		512.2
실시예 341.		510.2
실시예 342.		486.2
실시예 343.		530.3
실시예 344.		566.2
실시예 345.		526.5

[0992]

실시예 346.		482.5
실시예 347.		486.4
실시예 489.		457.1

[0993]

[0994] 실시예 109. [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(1-메틸-4-피페리딜)메탄온의 합성



[0995]

[0996] **단계 1.**

[0997] DCE(5㎖) 중 *tert*-부틸 4-하이드록시-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(500㎎, 2.0 mmol) 및 Ph_3P(1.04g, 3.98 mmol)의 혼합물에 CCl_4(574㎕, 5.97 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(240㎎, 45% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{17}ClN_3O_2$ [M+H] 계산치: 270.09; 확인치 270.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 4.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 9H).

[0998] **단계 2.**

[0999] *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트는, *tert*-부틸 2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트를 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트로 치환한 것 이외에는, *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트와 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{27}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 438.20; 확인치 438.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.91 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[1000] **단계 3.**

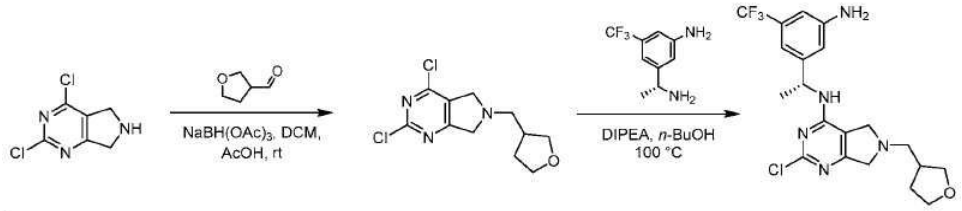
[1001] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염은, *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트를 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{19}F_3N_5$ [M+H] 계산치: 338.15; 확인치 338.2.

[1002] **단계 4.**

[1003] [4-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(1-메틸-4-피페리딜)메탄온은, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염을 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염으로 치환한 것 이외에는, [4-

[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(1-메틸-4-피페리딜)메탄온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{30}F_3N_6O$ [M+H] 계산치: 463.24; 확인치 463.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[1004] **실시예 110. (실시예 54.를 또한 참조) *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1005]

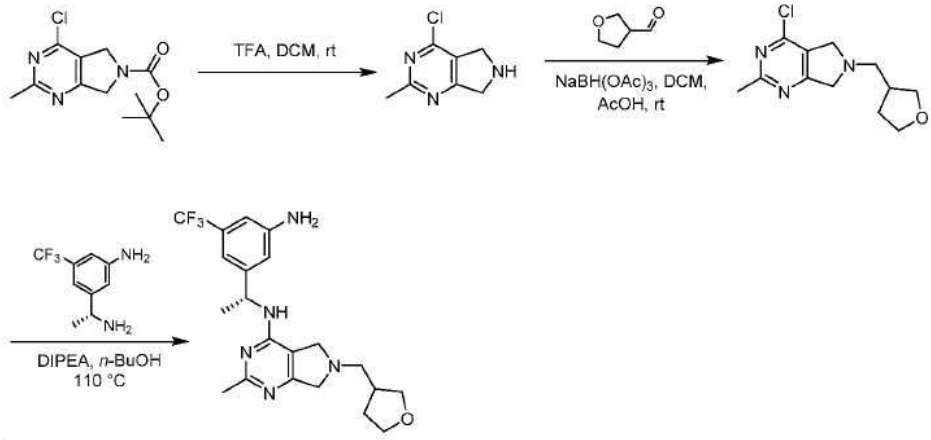
[1006] **단계 1.**

[1007] 2,4-다이클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘은, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염을 2,4-다이클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염으로 치환한 것 이외에는, 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}Cl_2N_3O$ [M+H] 계산치: 274.04; 확인치 274.2.

[1008] **단계 2.**

[1009] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘을 2,4-다이클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{24}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 442.15; 확인치 442.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 8H), 3.56 (dd, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 2.72 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.45 (m, 1H), 2.06 - 2.07 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1010] **실시예 111. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1011]

[1012] **단계 1.**

[1013] DCM(3㎖) 중 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(600㎎, 2.2 mmol)의 혼합물에 TFA(3㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염(630㎎, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_7H_9ClN_3$ [M+H] 계산치: 170.04; 확인치 170.2.

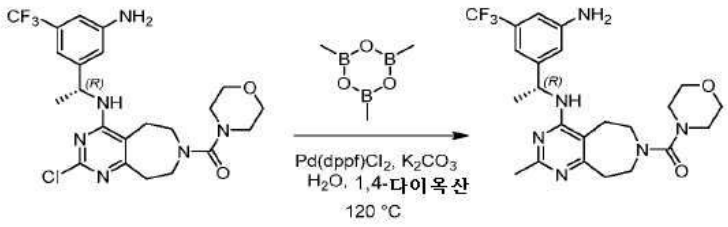
[1014] **단계 2.**

[1015] 4-클로로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘은, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염을 4-클로로-2-메틸-6,7-다이하이드로-5*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 TFA염으로 치환한 것 이외에는, 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{17}ClN_3O$ [M+H] 계산치: 254.10; 확인치 254.2.

[1016] **단계 3.**

[1017] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 4-클로로-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘을 4-클로로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(테트라하이드로퓨란-3-일메틸)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{27}F_3N_5O$ [M+H] 계산치: 422.21; 확인치 422.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 8H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1018] **실시예 112. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-7-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]-아제핀-4-아민의 합성**

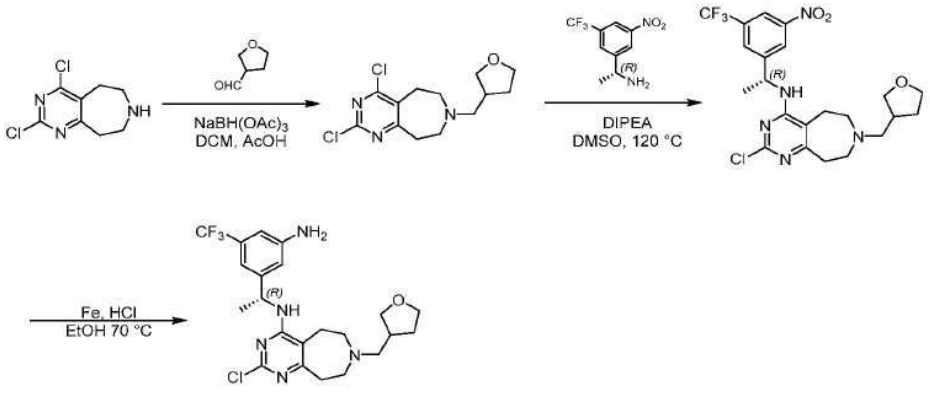


[1019]

[1020] **단계 1.**

[1021] 마이크로파 용기에 1,4-다이옥산(1.3㎖) 및 H_2O(0.4㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]-아제핀-4-아민(35㎎, 0.07 mmol), 트라이메틸보록신, THF 중 50% 용액(118㎕, 0.42 mmol) 및 K_2CO_3(20㎎, 0.14 mmol)를 주입하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, Pd(dppf)Cl_2(5㎎, 0.01 mmol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 120℃까지 가열하고 마이크로파 조사 하에 40분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-7-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]-아제핀-4-아민(15㎎, 43% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 478.52; 확인치 479.22; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.53 (dd, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 4H), 3.21 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1022] **실시예 113. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민의 합성**



[1023]

[1024] **단계 1.**

[1025] DCM(15.3㎖) 중 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀(300mg, 1.38 mmol), H_2O 중 50 중량% 테트라하이드로퓨란-3-카복스알데하이드(747㎕, 4.13 mmol) 및 AcOH(826mg, 787㎕, 13.76 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 60℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, $NaBH(OAc)_3$(583mg, 2.75 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 2.5시간에 걸쳐서 실온까지 서서히 가열하고, 이어서, 1M NaOH로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀(258mg, 62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O$ [M+H] 계산치: 302.2; 확인치 302.55; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 4H), 2.77 - 2.58 (m, 3H), 2.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 2H).

[1026] **단계 2.**

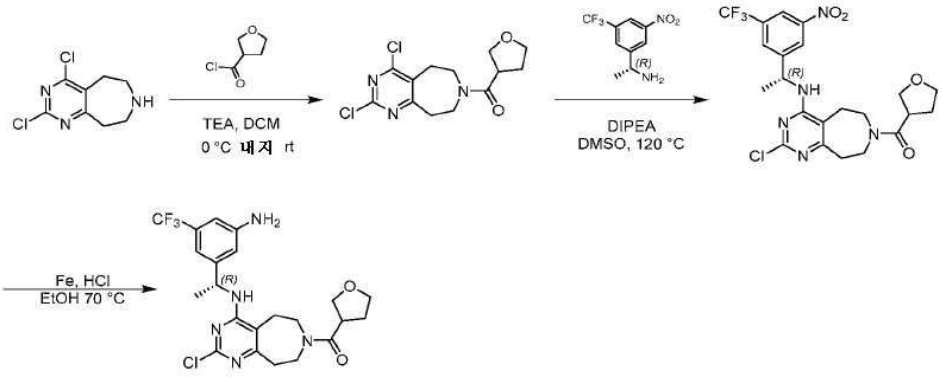
[1027] 무수 DMSO(7.7㎖) 중 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀(255mg, 0.85 mmol) 및 (1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민 HCl염(252mg, 0.92 mmol)의 혼합물을 Ar로 퍼지시켰다. DIPEA(488㎕, 3.37 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하였다. H_2O 및 Et_2O를 첨가하고, 수성층을 Et_2O(×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민(152mg, 36% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}ClF_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 499.92; 확인치 501.10; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.39 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.70 (s, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1028] **단계 3.**

[1029] Fe 분말(93mg, 1.67 mmol) 및 1M HCl(1.22㎖, 1.22 mmol)을 EtOH(3㎖) 중 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민(152mg, 0.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$로 세척하고, 수성층을 EtOAc(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민(74mg, 52% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 469.94; 확인치 470.17; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.29

(q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.57 - 2.43 (m, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.64 (dq, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1030] **실시예 114. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민의 합성**



[1031]

[1032] **단계 1.**

[1033] DCM(0.4㎖) 중 테트라하이드로퓨란-3-카보닐 클로라이드(106mg, 0.79 mmol)를 DCM(6㎖) 및 TEA(0.49㎖, 3.54 mmol) 중 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀 HCl염(0.2g, 0.79 mmol)의 혼합물에 0℃에서 Ar 분위기 하에 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, DCM으로 희석시키고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 DCM(×2)으로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀(122mg, 49% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ [M+H] 계산치: 316.18; 확인치 316.55; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.89 (td, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.40 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.11 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H).

[1034] **단계 2.**

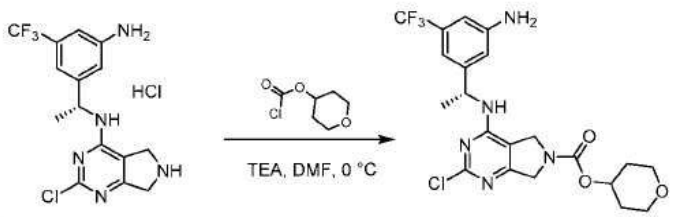
[1035] 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도-[4,5-*d*]아제핀-4-아민은, 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀을 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{23}ClF_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 513.90; 확인치 515.05; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 27.2, 10.9 Hz, 6H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.10 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1036] **단계 3.**

[1037] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도-[4,5-*d*]아제핀-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 483.92; 확인치 484.13; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 6H), 3.44 (p, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.93 (m,

2H), 2.84 (dt, *J* = 11.7, 6.4 Hz, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 3H).

[1038] **실시예 115. 옥산-4-일 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트의 합성**

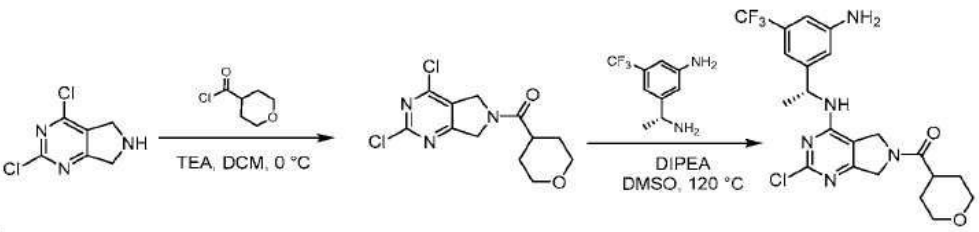


[1039]

[1040] **단계 1.**

[1041] 0℃에서 Ar 분위기 하에 DMF(6㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(239㎎, 0.51 ㎜ol) 및 TEA(355㎕, 2.55 ㎜ol)의 혼합물에 DMF(2.4㎖) 중 옥산-4-일 클로로폼에이트(84㎎, 0.51 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NH_4Cl을 첨가하고, 이 혼합물을 Et_2O/EtOAc(×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $NaHCO_3$, H_2O 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 옥산-4-일 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(130㎎, 52% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}ClF_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 485.14; 확인치 486.15; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 - 8.11 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 4.90 - 4.75 (m, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 4H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 3H).

[1042] **실시예 116. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1043]

[1044] **단계 1.**

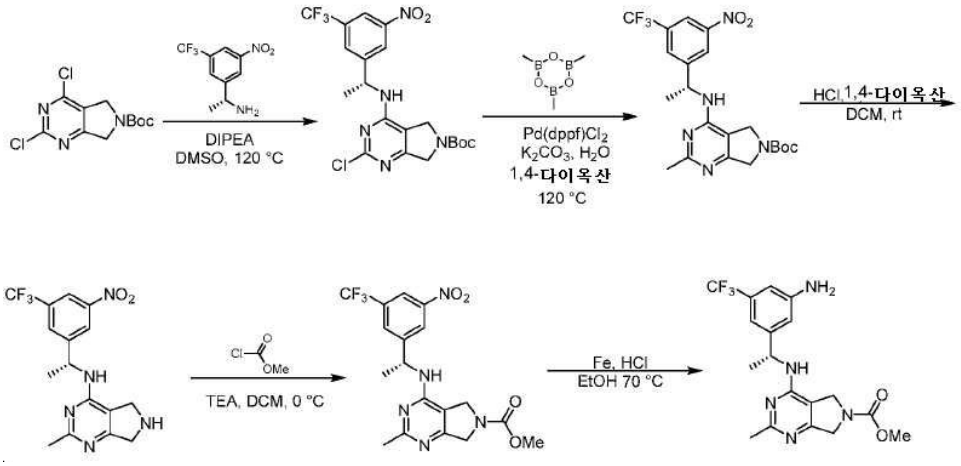
[1045] 0℃에서 Ar 분위기 하에 DCM(12㎖) 중 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘 HCl염(400㎎, 1.78 ㎜ol) 및 TEA(990㎕, 7.13 ㎜ol)의 혼합물에 DCM(1.0㎖) 중 테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보닐 클로라이드(230㎕, 1.87 ㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(×5)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2,4-다이클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘(463㎎, 86% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_2$ [M+H] 계산치: 301.04; 확인치 302.5; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.31 - 4.91 (m, 2H), 4.77 - 4.43 (m, 2H), 4.07 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.35 (m,2H), 3.01 - 2.71 (m, 1H), 1.94 - 1.52 (m, 4H).

[1046] **단계 2.**

[1047] DMSO(6.0㎖) 중 2,4-다이클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘(200㎎, 0.66 ㎜ol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 HCl염(142㎎, 0.69 ㎜ol)의 Ar-퍼지된 혼합물에 DIPEA(460㎕, 2.6 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고, 30분 동안 교반하고, 이어

서, Et_2O로 희석시키고, H_2O로 추출하였다. 수성 층을 Et_2O로 추출하고, 얻어진 유기층을 물(×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(180mg)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 469.15; 확인치 470.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.31 - 5.21 (m, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 3.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1048] **실시예 117. 메틸 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트의 합성**



[1049]

[1050] **단계 1.**

[1051] *tert*-부틸 2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트는, 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀을 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{21}ClF_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 487.12; 확인치 487.95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 9H).

[1052] **단계 2.**

[1053] 1,4-다이옥산(12.7㎖) 중 *tert*-부틸 2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(795mg, 1.63 mmol) 및 트라이메틸보록신, THF 중 50% 용액(1.23g, 9.8 mmol)의 Ar-퍼지된 혼합물에 H_2O(8㎖) 중 K_2CO_3(450mg, 3.26 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 15분 동안 Ar로 퍼지시키고, 이어서, $Pd(dppf)Cl_2$(119mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 다음에, THF 중 추가의 트라이메틸보록신 50% 용액(409mg, 3.26 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(60mg, 81 μmol)를 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 H_2O로 세척하고, 이어서, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(258mg, 34% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{24}F_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 467.18; 확인치 468.30; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.60 - 5.43 (m, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.53 (d, *J*

= 7.0 Hz, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 9H).

[1054] **단계 3.**

[1055] DCM(3.5㎖) 및 1,4-다이옥산 중 4M HCl(1.6㎖, 6.5 mmol) 중 *tert*-부틸 2-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(233mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시켜 2-메틸-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(198mg, 90% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{18}Cl_2F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 367.13; 확인치 367.90; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

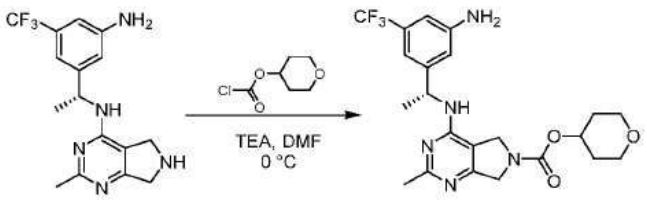
[1056] **단계 4.**

[1057] 0℃에서 Ar 분위기 하에 DCM(4.9㎖) 및 TEA(258㎕, 1.85 mmol) 중 2-메틸-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(163mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 DCM(0.8㎖) 중 메틸 클로로폼에이트(66mg, 0.37 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NH_4Cl(×2) 및 포화 $NaHCO_3$(×1)로 세척하였다. NH_4Cl 수성 층을 DCM(×3)으로 추출하고, $NaHCO_3$ 수성 층을 DCM(×2)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 메틸 2-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(146mg, 93% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{18}F_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 425.13; 확인치 426.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1058] **단계 5.**

[1059] 메틸 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 메틸 2-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{20}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 395.16; 확인치 396.18; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.38 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.39 - 5.22 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1060] **실시예 118. 옥산-4-일 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트의 합성**



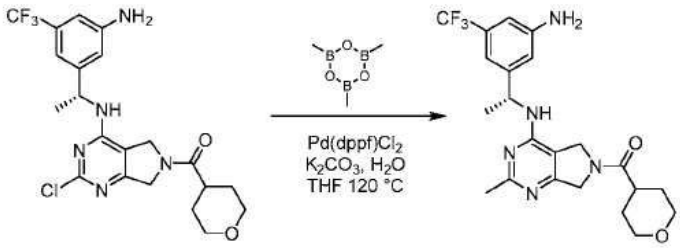
[1061]

[1062] **단계 1.**

[1063] 0℃에서 Ar 분위기 하에 DMF(6.8㎖) 및 TEA(355㎕, 2.55 mmol) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(228mg, 0.51 mmol)의 혼합물에 DMF(2.3㎖) 중 옥산-4-일 클로로폼에이트(84mg, 0.51 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, NH_4Cl의 포화 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 Et_2O/EtOAc로

추출하고, 수성 층을 Et_2O로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하고, 이어서, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 옥산-4-일 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(88mg, 37% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 465.20; 확인치 466.13; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1064] **실시예 119. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

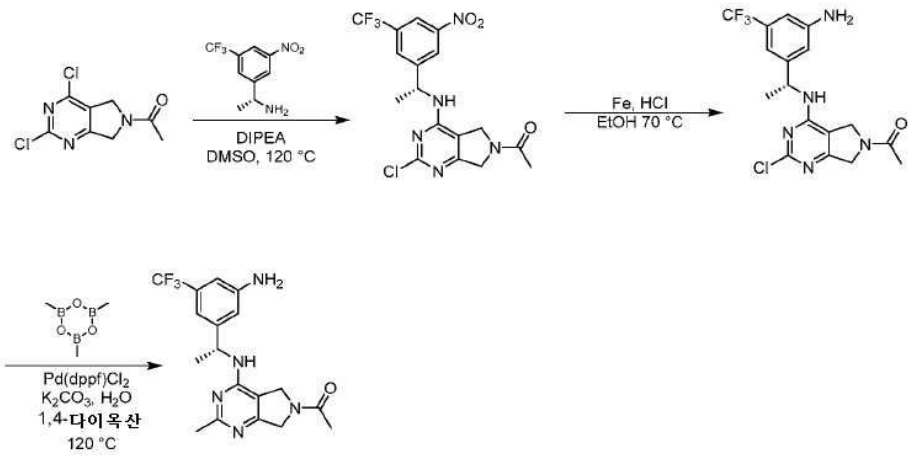


[1065]

[1066] **단계 1.**

[1067] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(336mg, 0.72 mmol) 및 THF 중 트라이메틸보록신, 50% 용액(539mg, 4.29 mmol)의 AR-퍼지된 화합물에 H_2O(3.4mℓ) 중 K_2CO_3(198mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 15분 동안 Ar로 퍼지시키고, 이어서, Pd(dppf)Cl_2(52mg, 72 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 H_2O 및 염수로 세척하고, 이어서, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(49mg)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 449.20; 확인치 450.00; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.20 (s, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.75 - 4.34 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.51 - 3.32 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1068] **실시예 120. 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온의 합성**



[1069]

[1070] **단계 1.**

[1071] 1-(2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온은, 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀을 1-{2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일}에탄-1-온으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 429.08; 확인치 429.95.

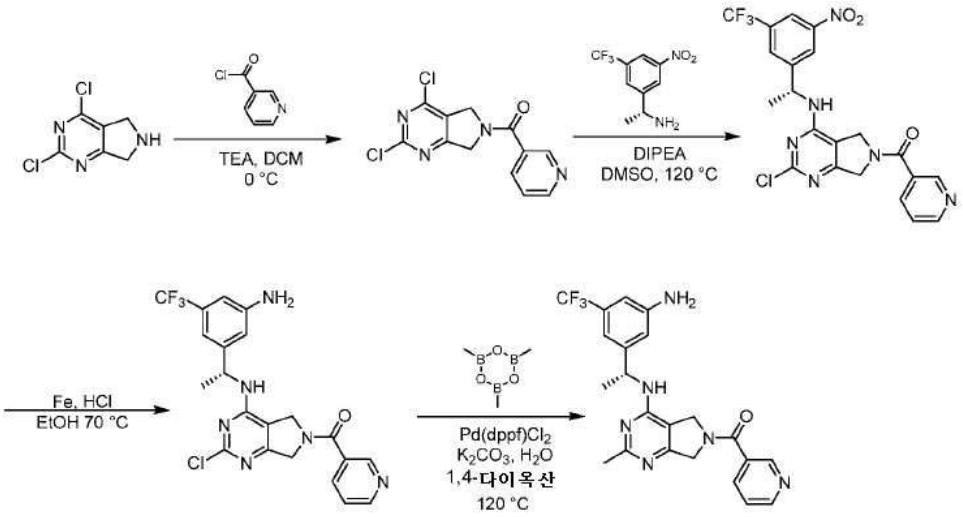
[1072] **단계 2.**

[1073] EtOH(12㎖) 및 1M HCl(5.4㎖) 중 1-(2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온(583㎎, 1.36 ㎜ol)의 혼합물에 Fe 분말(417㎎, 7.46 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 5시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 이어서, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온(443㎎)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{17}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 399.11; 확인치 399.90; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 1.45 (dd, *J* = 7.0, 5.4 Hz, 3H).

[1074] **단계 3.**

[1075] 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온은, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{20}F_3N_5O$ [M+H] 계산치: 379.16; 확인치 380.27; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100℃) δ ppm 7.17 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 20.9 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 42.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1076] **실시예 121. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1077]

[1078] **단계 1.**

[1079] 3-{2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카보닐}피리딘은, 테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보닐 클로라이드를 피리딘-3-카보닐 클로라이드로 치환한 것 이외에는, 2,4-다이클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_8Cl_2N_4O$ [M+H] 계산치: 294.01; 확인치 294.90; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (dt, *J* = 4.8, 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H).

[1080] **단계 2.**

[1081] 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀을 3-{2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카보닐}피리딘으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{16}ClF_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 492.09; 확인치 492.95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 8.16 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 1H), 5.64 - 5.37 (m, 1H), 4.98 - 4.35 (m,4H), 1.74 - 1.43 (m, 3H).

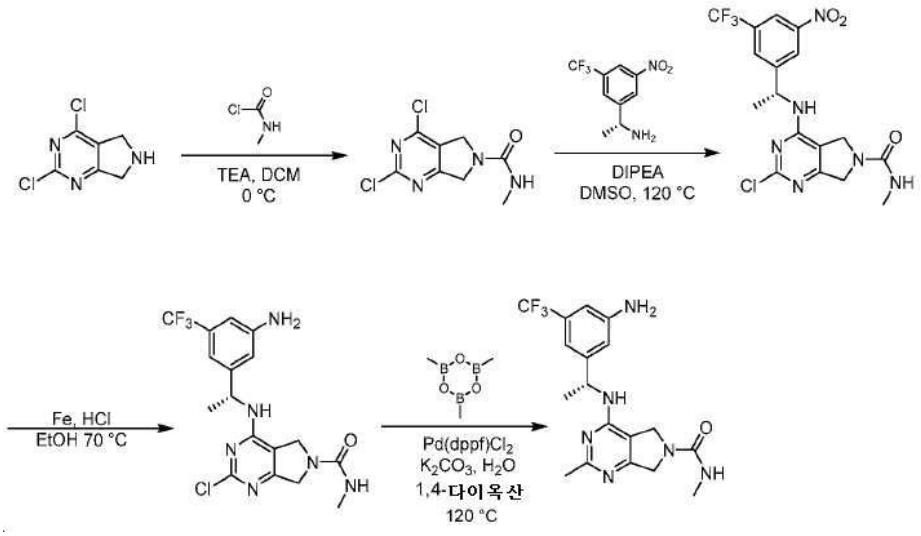
[1082] **단계 3.**

[1083] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 1-(2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온을 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{18}ClF_3N_6O$ [M+H] 계산치: 462.86; 확인치 463.0.

[1084] **단계 4.**

[1085] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(피리딘-3-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ [M+H] 계산치: 442.17; 확인치 443.17; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 100℃) δ ppm 8.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1086] **실시예 122. 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-*N*,2-다이메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드의 합성**



[1087]

[1088] **단계 1.**

[1089] 2,4-다이클로로-*N*-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드는, 테트라하이드로-2*H*-피란-4-카보닐 클로라이드를 메틸아미노폼일 클로라이드로 치환한 것 이외에는, 2,4-다이클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_8Cl_2N_4O$ [M+H] 계산치: 246.01; 확인치 247.4; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.59 - 6.48 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 2.64 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H).

[1090] **단계 2.**

[1091] 2-클로로-*N*-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드는 2,4-다이클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀을 2,4-다이클로로-*N*-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{16}ClF_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 444.09; 확인치 445.0; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1092] **단계 3.**

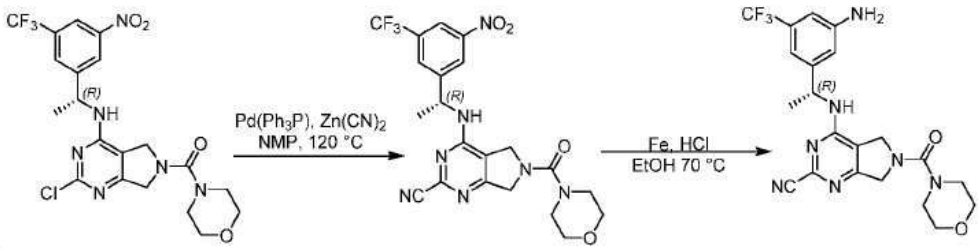
[1093] 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-*N*-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드는 1-(2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온을 2-클로로-*N*-메틸-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드로 치환한 것 이외에는, 1-(4-{[(1R)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)에탄-1-온과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{18}ClF_3N_6O$ [M+H] 계산치: 414.12; 확인치 415.0.

[1094] **단계 4.**

[1095] 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-*N*,2-다이메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드는 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-*N*-메틸-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복스아마이드로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{21}F_3N_6O$ [M+H] 계산치: 394.17; 확인치 395.28; ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.27 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.38 - 5.22 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.63 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1096] **실시예 123. 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴의 합성**



[1097]

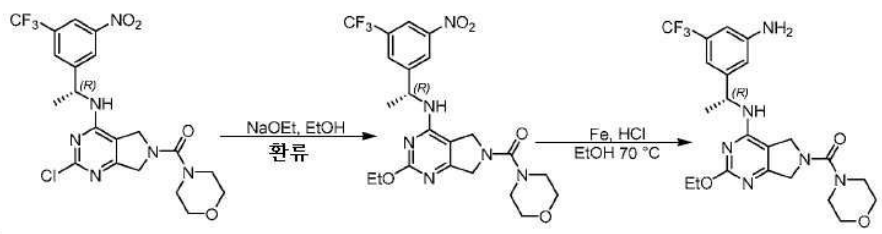
[1098] **단계 1.**

[1099] NMP(9㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(300㎎, 0.6 ㎜ol), $Zn(CN)_2$(84㎎, 0.72 ㎜ol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(48.5㎎, 42 ㎛ol)의 혼합물을 Ar 분위기 하에 120℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 추가의 분취액의 $Zn(CN)_2$(84㎎, 0.72 ㎜ol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(48.5㎎, 42 ㎛ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 주말에 걸쳐서 120℃에서 교반하였다. 2M NH_3(12㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 Et_2O(9×50㎖)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴(480㎎, >100% 수율; 주석: 조질의 생성물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{20}F_3N_7O_4$ [M+H] 계산치: 491.15; 확인치 492.66.

[1100] **단계 2.**

[1101] 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}F_3N_7O_2$ [M+H] 계산치: 461.18; 확인치 462.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.72 - 5.51 (m, 2H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 4.78 - 4.49 (m, 4H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1102] **실시예 124. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-에톡시-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1103]

[1104] **단계 1.**

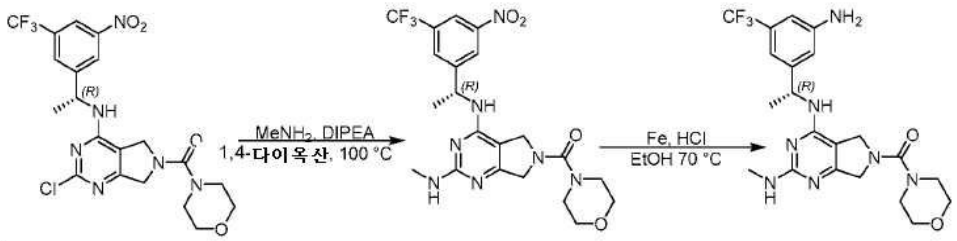
[1105] EtOH(13.4㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(400㎎, 0.8 ㎜ol) 및 NaOEt(434㎎, 6.38 ㎜ol)의 혼합물을 가열 환류시

키고 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-에톡시-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(81mg, 20% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}F_3N_6O_5$ [M+H] 계산치: 510.18; 확인치 511.30; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.43 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 4.08 (dq, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.43 - 3.30 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1106] **단계 2.**

[1107] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-에톡시-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은,
2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 2-에톡시-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 480.21; 확인치 481.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1108] **실시예 125. *N*4-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-*N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민의 합성**

[1109] 

[1110] **단계 1.**

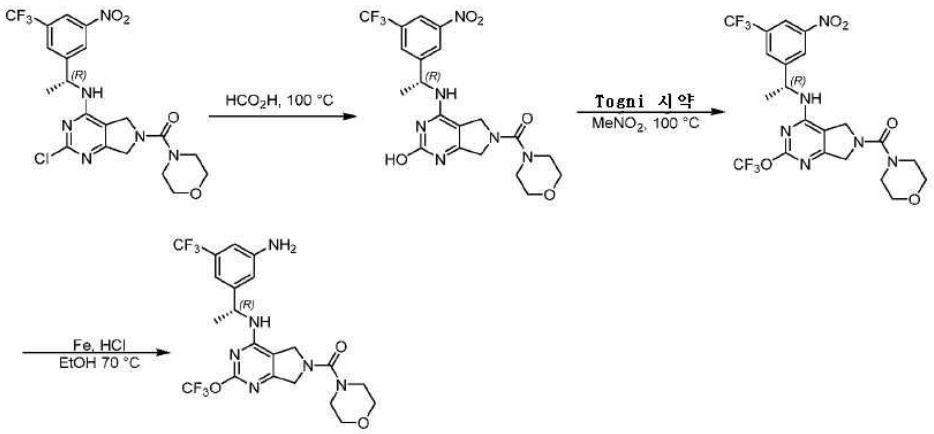
[1111] 1.4-다이옥산(2.6mℓ) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(200mg, 0.4 mmol)의 혼합물에 $MeNH_2$(3.19mℓ, 6.39 mmol) 및 DIPEA(0.28mℓ, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 24시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 *N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-N4-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민(180mg)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{24}F_3N_7O_4$ [M+H] 계산치: 495.18; 확인치 496.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1112] **단계 2.**

[1113] *N*4-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-*N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 *N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-N4-[(1*R*)-1-[3-나

이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_7O_2$ [M+H] 계산치: 465.21; 확인치 465.86; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.22 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1114] **실시예 126. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(트라이플루오로-메톡시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1115]

[1116] **단계 1.**

[1117] 폼산(12.5㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(500mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(×3)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 DCM과 배산시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 DCM으로 세척하여 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-올(312mg, 65% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{21}F_3N_6O_5$ [M+H] 계산치: 482.15; 확인치 483.30; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.20 (m, 4H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1118] **단계 2.**

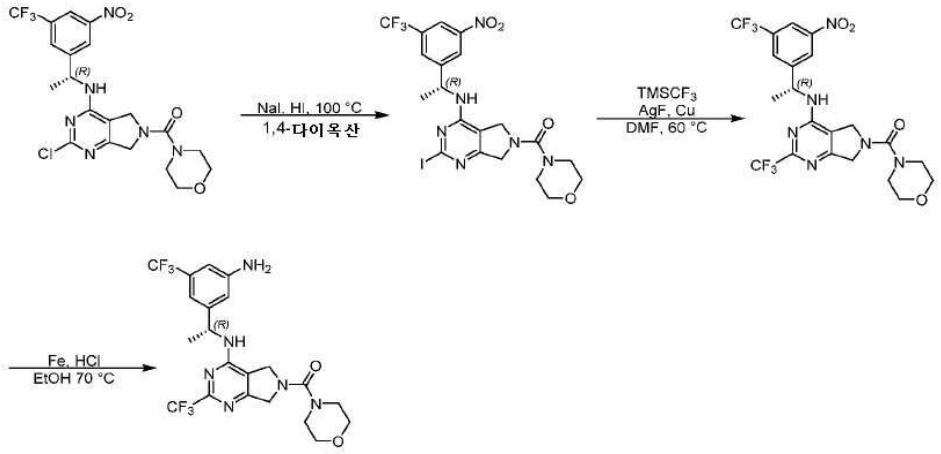
[1119] $MeNO_2$(6㎖) 중 공기-퍼지된 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]-피리미딘-2-올(290mg, 0.6 mmol)의 혼합물에 Togni 시약(298mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 하룻밤 교반하였다. 추가의 분취의 Togni 시약(99mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서, 더욱 Togni 시약(99mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 더욱 4시간 동안 교반하였다. H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(×3)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]에틸]-2-(트라이플루오로메톡시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(130mg, 39% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{20}F_6N_6O_5$ [M+H] 계산치: 550.14; 확인치 551.05; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm -55.6, -61.4.

[1120] **단계 3.**

[1121] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(트라이플루오로-메톡시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은,
2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]에틸]-2-(트라이플루오로메톡시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}F_6N_6O_3$ [M+H] 계산치: 520.17; 확인치 521.17; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.61 - 4.27 (m, 4H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1122] **실시예 127. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(트라이플루오로메틸)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1123]

[1124] **단계 1.**

[1125] 1,4-다이옥산(6㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(300mg, 0.6 mmol) 및 NaI(359mg, 2.4 mmol)의 혼합물에 HI, 57% 수성 용액(96㎕, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 하룻밤 교반하였다. 포화 수성 Na_2CO_3를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(8×50㎖)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 2-아이오도-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 및 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(대략 4:6 비, 385 mg)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{20}F_3IN_6O_4$ [M+H] 계산치: 592.05; 확인치 593.5.

[1126] **단계 2.**

[1127] 이 반응은 이하에 예시된 스케일로 4 배취에서 병렬로 수행하였다.

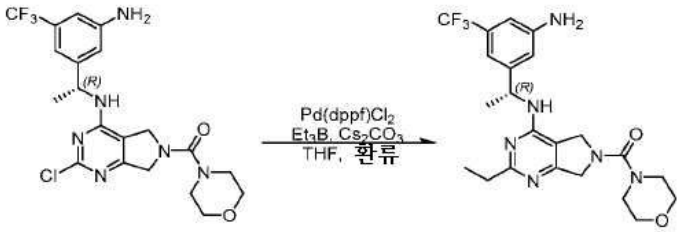
[1128] Ar 분위기 하에 20분 동안 DMF(1.9㎖)에서 교반된 AgF(22.4mg, 0.18 mmol)와 CF_3SiMe_3(0.12㎖, 0.8 mmol)의 혼합물에 Cu(16.8mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 2-아이오도-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(4:6 비; 95mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 합한 반응 혼합물을 Et_2O(8×40㎖)로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수

Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시켜 6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-(트라이플루오로메틸)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(210 mg, 61%)을 제공하였다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{20}F_6N_6O_4$ [M+H] 계산치: 534.14; 확인치 535.05.

[1129] **단계 3.**

[1130] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(트라이플루오로메틸)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-(트라이플루오로메틸)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}F_6N_6O_2$ [M+H] 계산치: 504.17; 확인치 505.18. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.34 - 5.13 (m, 1H), 4.62 (s, 4H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1131] **실시예 128. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-에틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

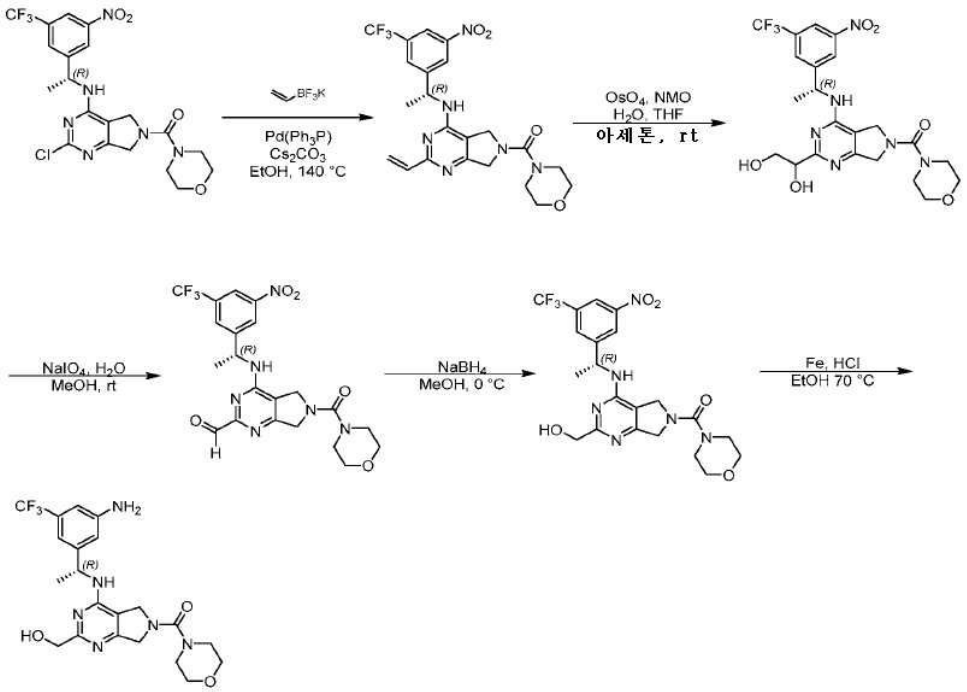


[1132]

[1133] **단계 1.**

[1134] THF(1mℓ)중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(250mg, 0.53 mmol), Cs_2CO_3(519mg, 1.59 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(26 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 Ar 분위기 하에 트라이에틸보란, 헥산 중 1M 용액(1.06mℓ, 1.06 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 가열 환류시키고, 하룻밤 교반하고, 이어서, 1M HCl을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-에틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(66mg, 27% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 464.21; 확인치 465.15; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.29 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[1135] **실시예 129. (4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메탄올의 합성**



[1136]

[1137] **단계 1.**

[1138] EtOH(40㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.0g, 2.0 mmol), Cs_2CO_3(976mg, 3.0 mmol) 및 칼륨 비닐트라이플루오로보레이트(348mg, 2.60 mmol)의 Ar-퍼지된 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(231mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 140℃까지 가열하고, 30분 동안 교반하고, 이어서, Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 H_2O로 세척하고, 수성 층을 EtOAc(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-에텐일-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(682mg, 69% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{23}F_3N_6O_4$ [M+H] 계산치: 492.17; 확인치 593.1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 17.3, 2.5 Hz, 1H), 5.59 - 5.45 (m, 1H), 4.73 - 4.32 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1139] **단계 2.**

[1140] THF(5.7㎖), 아세톤(5.7㎖) 및 H_2O(5.7㎖) 중 2-에텐일-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(682mg, 1.39 mmol)의 혼합물에 4-메틸모르폴린 *N*-옥사이드(649mg, 5.54 mmol) 및 *t*-BuOH 중 OsO_4, 2.5 중량%(0.59㎖, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 아황산수소나트륨의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]에탄-1,2-다이올(417mg, 61% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}F_3N_6O_6$ [M+H] 계산치: 526.18; 확인치 527.15; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 - 8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.60 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 28.0, 6.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1141] **단계 3.**

[1142] MeOH(6.5㎖) 및 H_2O(6.5㎖) 중 1-[6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]에탄-1,2-다이올(417㎎, 0.79 ㎜ol)의 혼합물에 $NaIO_4$(508㎎, 2.38 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드(287㎎, 73% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{21}F_3N_6O_5$ [M+H] 계산치: 494.15; 확인치 495.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.69 - 5.48 (m, 1H), 4.83 - 4.48 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.27 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1143] **단계 4.**

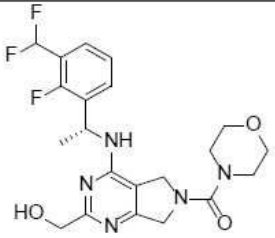
[1144] 0℃에서 MeOH(0.6㎖) 중 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드(90㎎, 0.18 ㎜ol)의 혼합물에 $NaBH_4$(69㎎, 0.18 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 빙-H_2O(10㎖)를 첨가하고 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM으로 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 [6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]-메탄올(82㎎, 91% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}F_3N_6O_5$ [M+H] 계산치: 496.17; 확인치 497.6.

[1145] **단계 5.**

[1146] (4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메탄올은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 [6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]-메탄올로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 466.19; 확인치 467.18; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 2H), 5.46 - 5.30 (m, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 4H), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1147] **실시예 348. (R)-(4-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온**

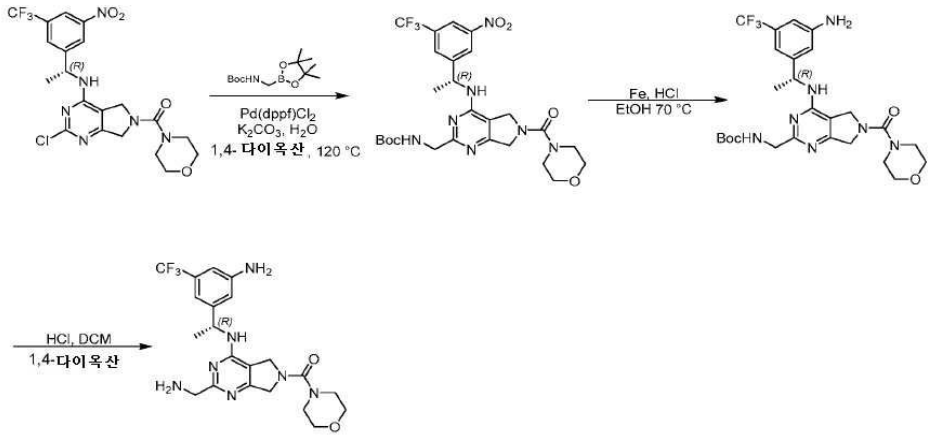
[1148] (R)-(4-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온은 실시예 129와 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 348.		452.0

[1149]

[1150] **실시예 130. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-(아미노메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-**

5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성



[1151]

[1152] **단계 1.**

[1153] 1,4-다이옥산(6.6㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(329㎎, 0.66 ㎜ol) 및 *N*-Boc-아미노메틸보론산 피나콜 에스터(507㎎, 1.97 ㎜ol)의 Ar-퍼지된 혼합물에 H_2O(3.9㎖) 중 K_2CO_3(182㎎, 1.31 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 15분 동안 Ar로 퍼지시키고, 이어서, Pd(dppf)Cl_2(48㎎, 66 ㎛ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 *N*-Boc-아미노메틸보론산 피나콜 에스터(169㎎, 0.66 ㎜ol) 및 Pd(dppf)Cl_2(24㎎, 33 ㎛ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃까지 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 *N*-{[6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]메틸}카바메이트(440㎎)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{26}H_{32}F_3N_7O_6$ [M+H] 계산치: 595.24; 확인치 596.05.

[1154] **단계 2.**

[1155] *tert*-부틸 *N*-[(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메틸]카바메이트는, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 *tert*-부틸 *N*-{[6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]메틸}카바메이트로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{26}H_{34}F_3N_7O_4$ [M+H] 계산치: 565.60; 확인치 566.20.

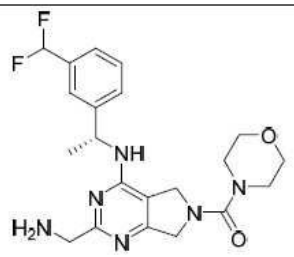
[1156] **단계 3.**

[1157] 0℃에서 DCM(4.9㎖) 중 *tert*-부틸 *N*-[(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메틸]카바메이트(325㎎, 0.57 ㎜ol)의 혼합물에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(1.9㎖, 7.5 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하고, 이어서, DCM과 포화 $NaHCO_3$ 간에 분배시켰다. 수성 상을 DCM(×2)으로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-(아미노메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(50㎎, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_7O_2$ [M+H] 계산치: 465.21; 확인치 465.93; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.02 (br s, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1158] **실시예 349. (R)-(2-(아미노메틸)-4-((1-(3-(다이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로**

[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온

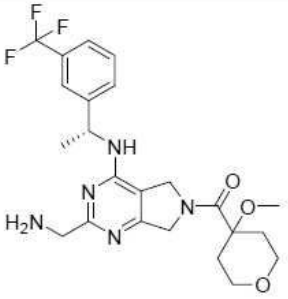
[1159] (R)-(2-(아미노메틸)-4-((1-(3-(다이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온은 실시예 130과 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 349.		451.0

[1160]

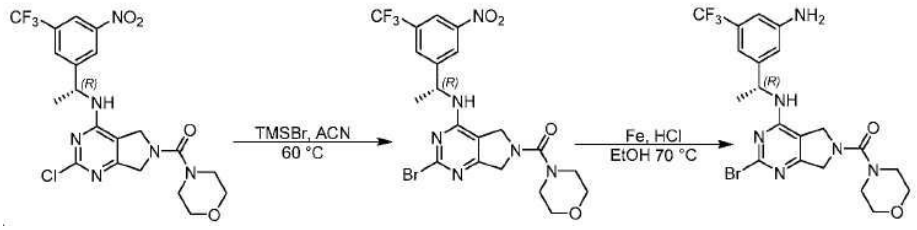
[1161] **실시예 350. (R)-(2-(아미노메틸)-4-((1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄온**

[1162] (R)-(2-(아미노메틸)-4-((1-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄온은 실시예 130과 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 350.		480.1

[1163]

[1164] **실시예 131. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-브로모-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



[1165]

[1166] **단계 1.**

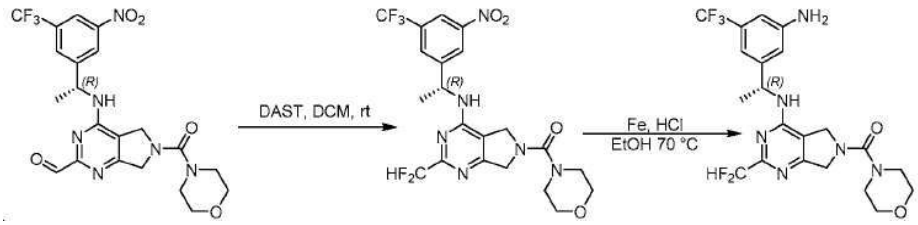
[1167] MeCN(5㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(200㎎, 0.4 ㎜ol)의 혼합물에 TMSBr(122㎎, 0.8 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 수성 $NaHCO_3$로 희석시키고, EtOAc(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 2-브로모-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(248㎎)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{20}BrF_3N_6O_4$ [M+H] 계산치: 544.07; 확인치 546.80; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 5.53 - 5.34 (m, 1H), 4.52 (q, *J* = 14.5, 13.3 Hz, 4H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H),

3.24 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1168] **단계 2.**

[1169] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-브로모-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 2-브로모-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}BrF_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 514.09; 확인치 515.04; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 4H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1170] **실시예 132. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-(다이플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[1171] 

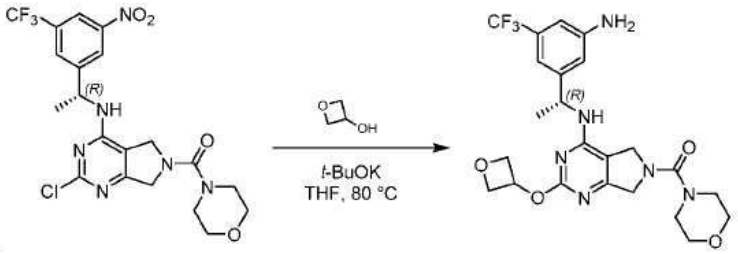
[1172] **단계 1.**

[1173] DCM(5.1㎖) 중 6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드(257㎎, 0.52 ㎜ol)의 혼합물에 DAST(42㎎, 0.26 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 포화 $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(219㎎, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{21}F_5N_6O_4$ [M+H] 계산치: 516.15; 확인치 517.0.

[1174] **단계 2.**

[1175] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-(다이플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 2-(다이플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}F_5N_6O_2$ [M+H] 계산치: 486.18; 확인치 487.19; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -61.3, -118.2 (dd, *J* = 54.6, 6.1 Hz).

[1176] **실시예 133. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(옥세탄-3-일-옥시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

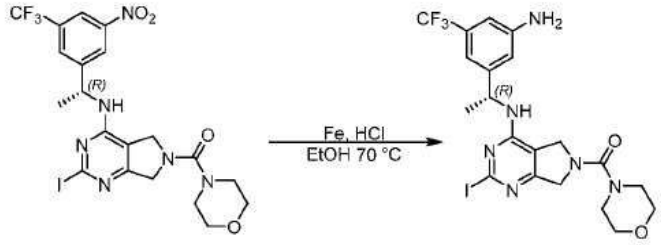


[1177]

[1178] **단계 1.**

[1179] THF(8.6㎖) 중 3-옥세탄올(222㎎, 2.99 ㎜ol)의 혼합물에 칼륨 *tert*-부톡사이드(363㎎, 2.99 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃까지 가열하고, 15분 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시키고, THF(5㎖) 중 (R)-(4-((1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온(300㎎, 0.6 ㎜ol). 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 하룻밤 교반하고, 이어서, H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 *i*-PrOH와 배산시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-(옥세탄-3-일-옥시)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(11.7㎎, 4% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{27}F_3N_6O_4$ [M+H] 계산치: 508.20; 확인치 509.22; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1180] **실시예 134. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-아이오도-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

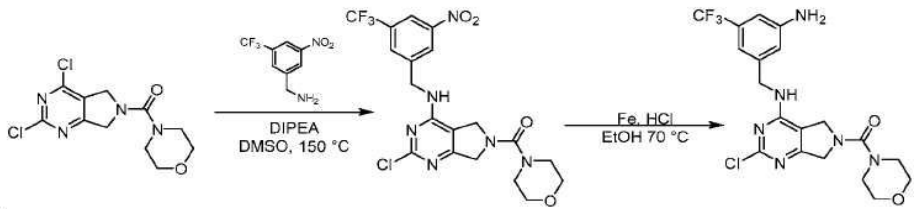


[1181]

[1182] **단계 1.**

[1183] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-아이오도-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민을 2-아이오도-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 1:1 혼합물로 치환한 것 이외에는, *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-7-(옥솔란-3-일메틸)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[4,5-*d*]아제핀-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}F_6N_6O_2$ [M+H] 계산치: 562.33; 확인치 563.11; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 4H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1184] **실시예 135. *N*-{[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-메틸}-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[1185] 

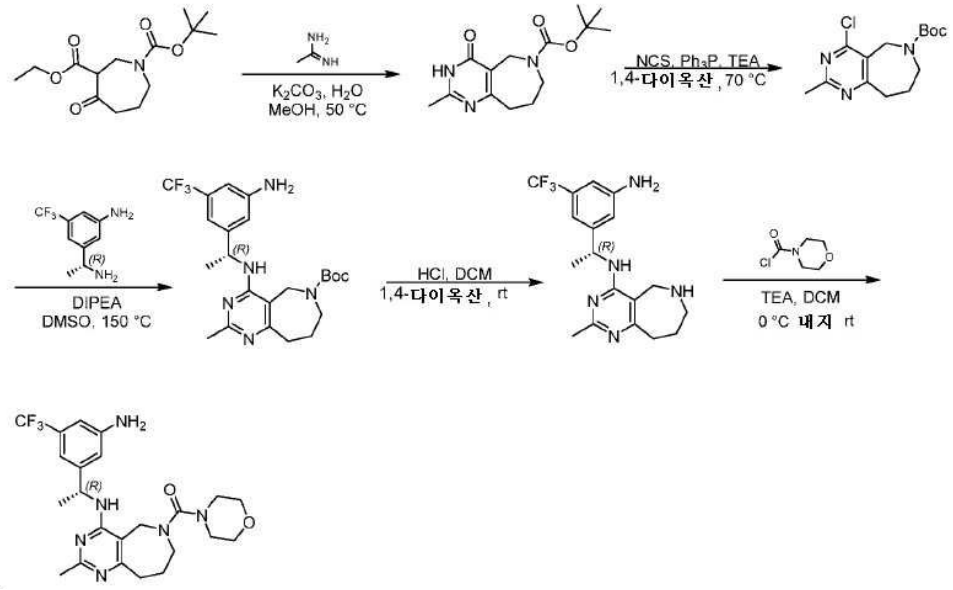
[1186] **단계 1.**

[1187] 무수 DMSO(7.5㎖) 중 4-{2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카보닐}모르폴린(250mg, 0.82 mmol) 및 [3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]메탄아민 HCl염(222mg, 0.87 mmol)의 혼합물을 Ar로 퍼지시켰다. DIPEA(575㎕, 3.3 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 1시간 동안 150℃까지 가열하였다. H_2O 및 Et_2O를 첨가하고, 수성층을 Et_2O(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-{[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]메틸}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(200mg, 50% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O_4$ [M+H] 계산치: 486.10; 확인치 487.10.

[1188] **단계 2.**

[1189] Fe 분말(126mg, 2.26 mmol) 및 1M HCl(1.64㎖, 1.64 mmol)을 EtOH(4.1㎖) 중 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-{[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)-페닐]메틸}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(200mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, $NaHCO_3$로 세척하고, 수성 층을 DCM(×3)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-{[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]메틸}-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(32mg, 17% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{20}ClF_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 456.13; 확인치 457.14; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.81-6.41 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.59-4.43 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H).

[1190] **실시예 136. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-4-아민**

[1191] 

[1192] **단계 1.**

[1193] Ar 분위기 하에 MeOH(42㎖) 및 H_2O(12㎖) 중 1-*tert*-부틸 3-에틸 4-옥소아제판-1,3-다이카복실레이트(3.0g, 10.5 mmol), 아세트아미딘 HCl염(1.19g, 12.61 mmol) 및 K_2CO_3(2.18g, 15.77 mmol)의 혼합물을 50℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 1M HCl로 산성화시키고, DCM(9×100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-메틸-4-옥소-3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(1.89g, 64% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{21}N_3O_3$ [M+H] 계산치: 279.16; 확인치 280.15; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 13.09 (s, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[1194] **단계 2.**

[1195] 1,4-다이옥산(39㎖) 중 Ph_3P(1.83g, 6.98 mmol) 및 *N*-클로로석신이미드(0.93g, 6.98 mmol)의 혼합물을 Ar 분위기 하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 2-메틸-4-옥소-3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(1.3g, 4.65 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 70℃까지 가열하고, 4시간 동안 교반하였다 Et_3N(130 ㎕)을 첨가하고, 용매를 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 H_2O와 DCM 간에 분배하고, 수성 층을 DCM(3×40㎖)으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(1.14g, 82% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ [M+H] 계산치: 297.12; 확인치 298.05; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.70 - 4.59 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

[1196] **단계 3.**

[1197] *tert*-부틸 4-클로로-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(850mg, 2.86 mmol)와 3-(1-아미노에틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 HCl염(723mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 DMSO(17㎖)에 용해시켰다. 이 혼합물을 Ar로 퍼지시키고, DIPEA(2㎖, 11.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150℃까지 가열하고, 5시간 동안 교반하고, 이어서, Et_2O 및 H_2O로 희석시키고, 수성 층을 Et_2O(16×50㎖)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(140mg, 11% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{30}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 465.23; 확인치 466.4.

[1198] **단계 4.**

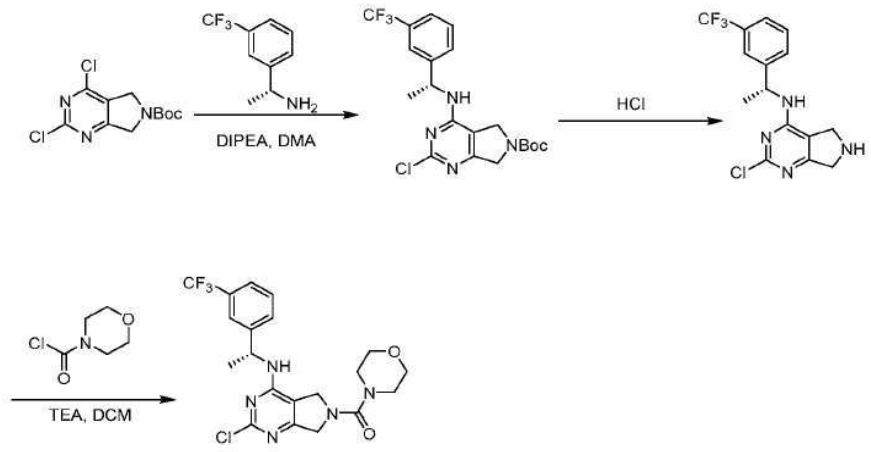
[1199] Ar 분위기 하에 DCM(2.3㎖) 중 *tert*-부틸 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-6-카복실레이트(130mg, 0.28 mmol)의 혼합물에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(0.9㎖, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 감압 하에 농축시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-4-아민 HCl염(86mg, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{22}F_3N_5$ [M+H] 계산치: 365.18; 확인치 366.25; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).

[1200] **단계 5.**

[1201] 0℃에서 Ar 분위기 하에 DCM(3.6㎖) 및 Et_3N(0.23㎖, 1.64 mmol) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-4-아민 HCl염(0.12g, 0.33 mmol)의 혼합물에 DCM(0.2㎖) 중 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(52mg, 0.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 하룻밤 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-6-(모르폴린-

4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-피리미도[5,4-*c*]아제핀-4-아민(27mg, 17% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 478.23; 확인치 479.2; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 6H), 3.04 - 2.97 (m, 5H), 2.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1202] **실시예 137. 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[1203] 

[1204] **단계 1.**

[1205] DMA(1.72mℓ) 중 (1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민 HCl염(388mg, 1.71 mmol) 및 *tert*-부틸 2,4-다이클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(500mg, 1.72 mmol)의 혼합물에 DIPEA(598μℓ, 3.44 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 *tert*-부틸 2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(673mg)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 443.2; 확인치 443.4.

[1206] **단계 2.**

[1207] *tert*-부틸 2-클로로-4-{[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-카복실레이트(673mg, 1.51 mmol)를 1,4-다이옥산 중 4M HC/MeOH(3mℓ)에 용해시켰다. 이 혼합물을 40℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(181mg, 35% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{15}ClF_3N_4$ [M+H] 계산치: 343.1; 확인치 343.2.

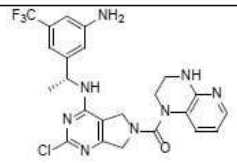
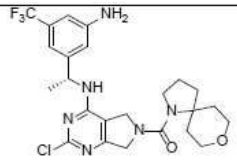
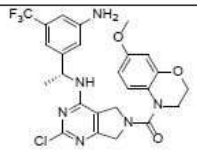
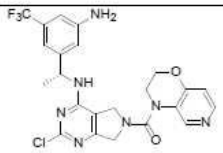
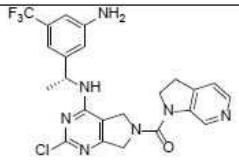
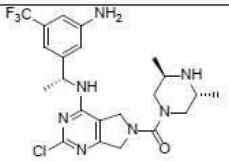
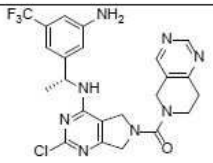
[1208] **단계 3.**

[1209] 0℃에서 DCM(0.7mℓ) 중 2-클로로-*N*-[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(90mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(1mℓ; 0.79 mmol) 및 Et_3N(180μℓ, 1.30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-*N*-[(1*R*)-1-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(29mg, 24% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 456.1; 확인치 456.5; ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.56 (dt, *J* = 5.0, 2.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

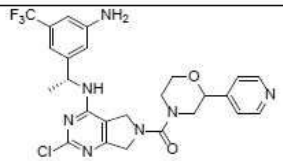
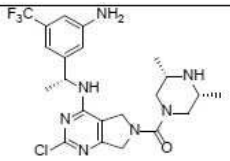
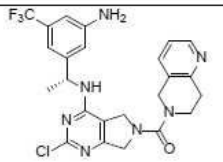
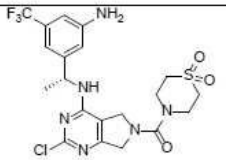
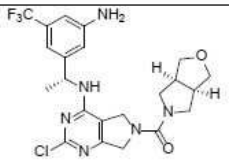
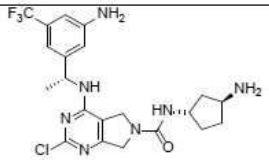
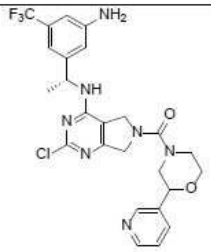
[1210] 이하의 표 5에서의 실시예는 실시예 137과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 5

실시예 138 내지 164, 351 내지 430, 490 내지 499 및 537

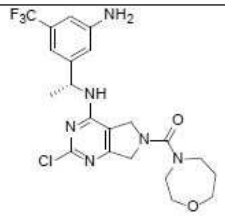
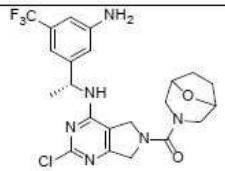
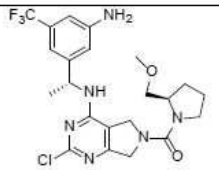
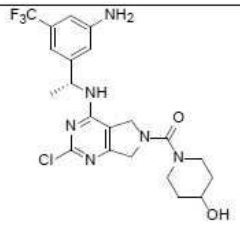
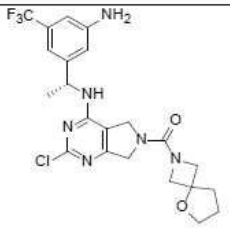
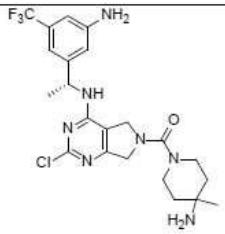
실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 138.		519.5
실시예 139.		525.5
실시예 140.		549.6
실시예 141.		520.5
실시예 142.		504.5
실시예 143.		498.6
실시예 144.		519.28

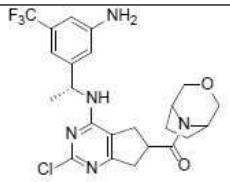
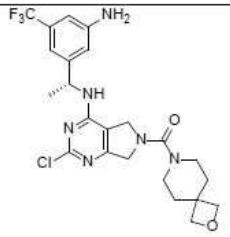
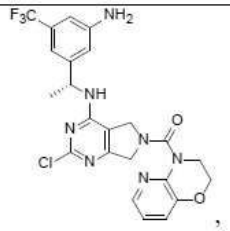
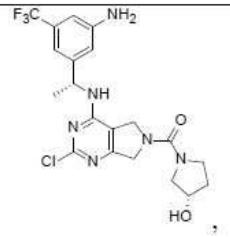
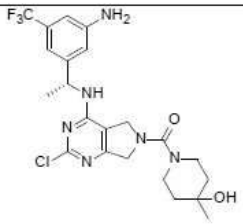
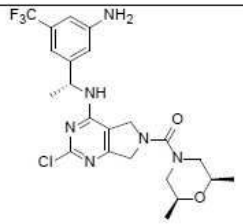
[1211]

실시예 145.		548.29
실시예 146.		498.38
실시예 147.		518.38
실시예 148.		519.28
실시예 149.		497.38
실시예 150.		484.37
실시예 151.		548.29

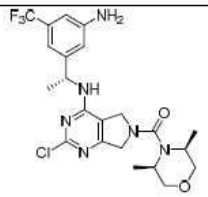
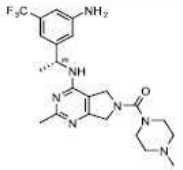
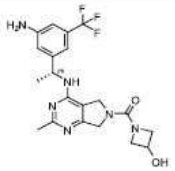
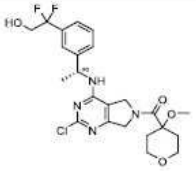
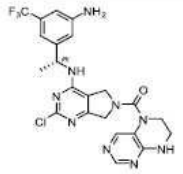
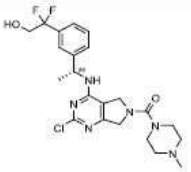
[1212]

[1213]

실시예 152.		444.4
실시예 153.		497.5
실시예 154.		499.3, 499.6
실시예 155.		485.4
실시예 156.		497.3
실시예 157.		481.5

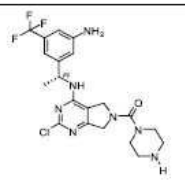
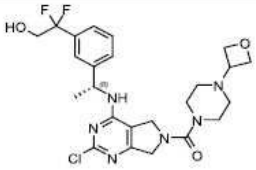
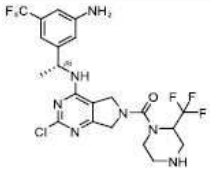
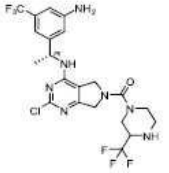
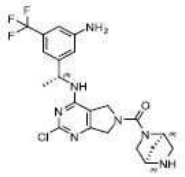
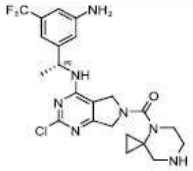
실시예 158.		497.5
실시예 159.		511.6
실시예 160.	 ,	520.5
실시예 161.	 ,	471.5
실시예 162.		499.5
실시예 163.		499.5

[1214]

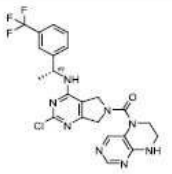
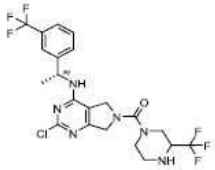
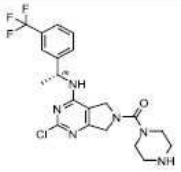
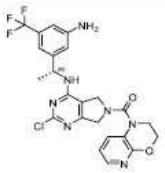
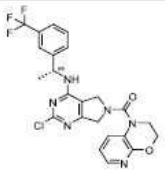
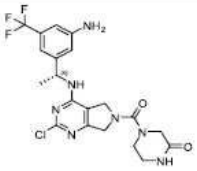
실시예 164.		501.5
실시예 351.		464.2
실시예 352.		437.2
실시예 353.		497.2
실시예 354.		520.5
실시예 355.		481.2

[1215]

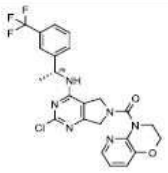
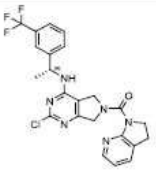
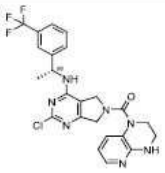
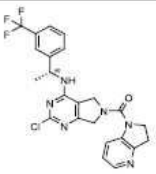
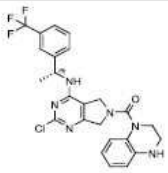
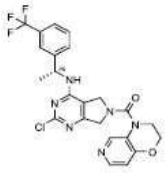
[1216]

실시예 356.		470.4
실시예 357.		523.2
실시예 358.		538.5
실시예 359.		538.5
실시예 360.		482.4
실시예 361.		496.5

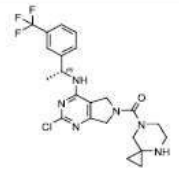
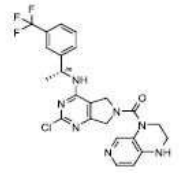
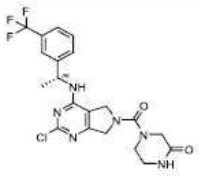
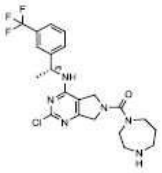
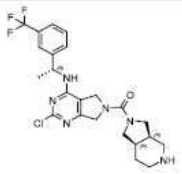
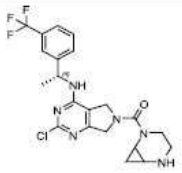
[1217]

실시예 362.		505.6
실시예 363.		523.5
실시예 364.		455.4
실시예 365.		520.4
실시예 366.		505.5
실시예 367.		484.5

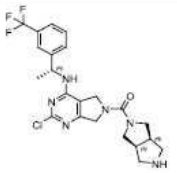
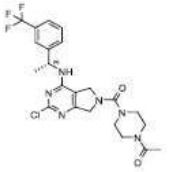
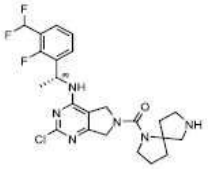
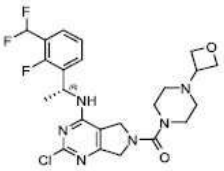
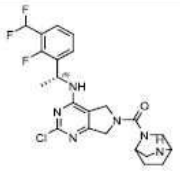
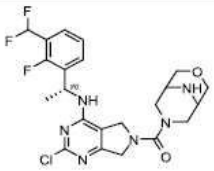
[1218]

실시예 368.		505.5
실시예 369.		489.5
실시예 370.		504.5
실시예 371.		489.5
실시예 372.		503.5
실시예 373.		505.4

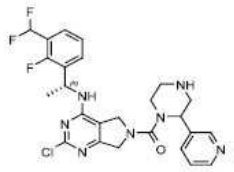
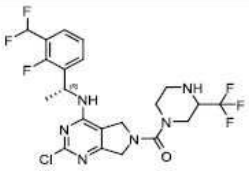
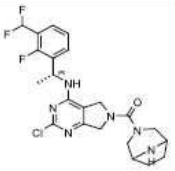
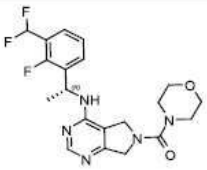
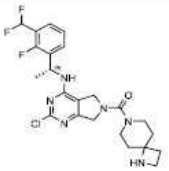
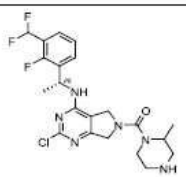
[1219]

실시예 374.		481.5
실시예 375.		504.6
실시예 376.		469.6
실시예 377.		469.7
실시예 378.		495.7
실시예 379.		467.6

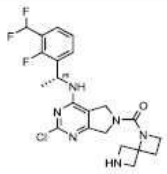
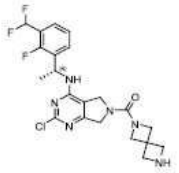
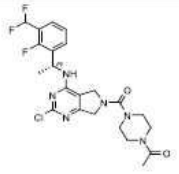
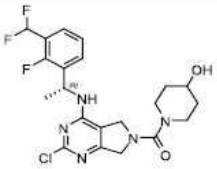
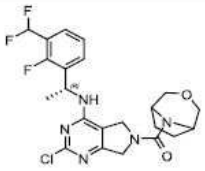
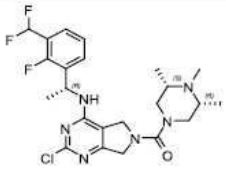
[1220]

실시예 380.		481.7
실시예 381.		497.6
실시예 382.		495.5
실시예 383.		511.2
실시예 384.		481.5
실시예 385.		497.4

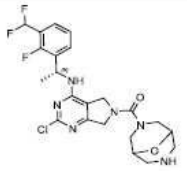
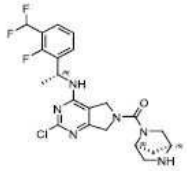
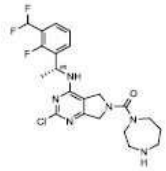
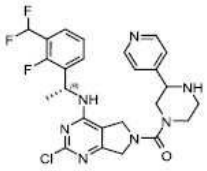
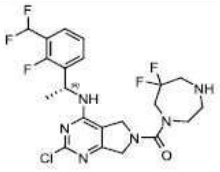
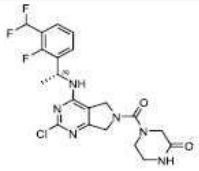
[1221]

실시예 386.		532.5
실시예 387.		523.4
실시예 388.		481.5
실시예 389.		422.0
실시예 390.		495.5
실시예 391.		469.5

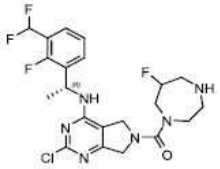
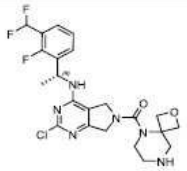
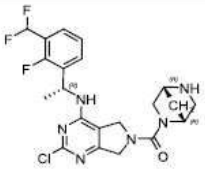
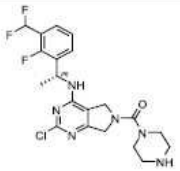
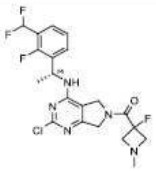
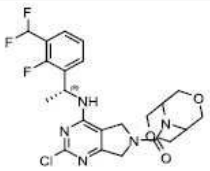
[1222]

실시예 392.		467.5
실시예 393.		467.5
실시예 394.		497.5
실시예 395.		470.5
실시예 396.		482.5
실시예 397.		497.6

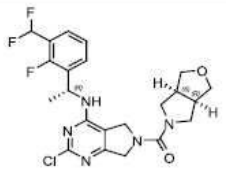
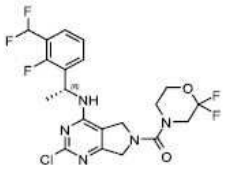
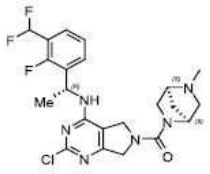
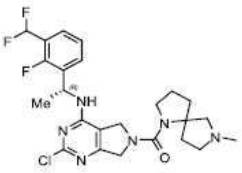
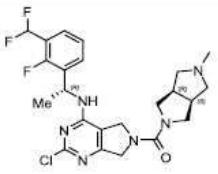
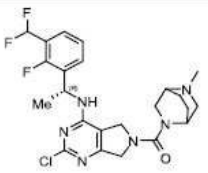
[1223]

실시예 398.		497.5
실시예 399.		467.5
실시예 400.		469.5
실시예 401.		532.2
실시예 402.		505.5
실시예 403.		469.5

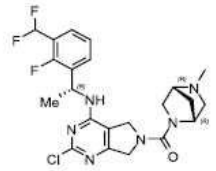
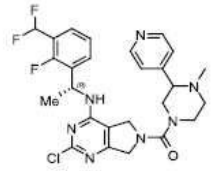
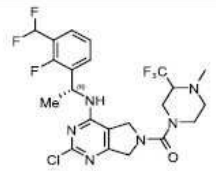
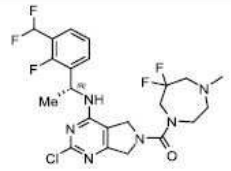
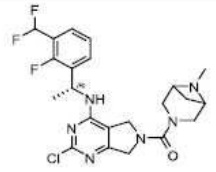
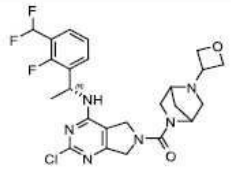
[1224]

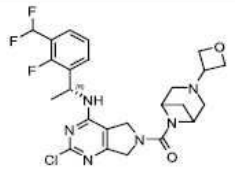
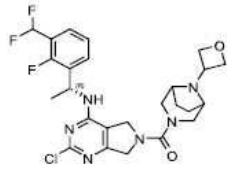
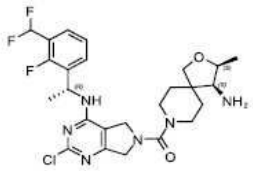
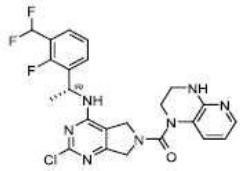
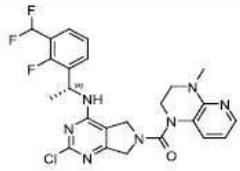
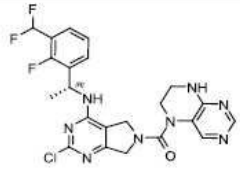
실시예 404.		487.5
실시예 405.		497.5
실시예 406.		467.5
실시예 407.		455.5
실시예 408.		458.1
실시예 409.		498.4

[1225]

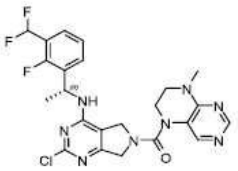
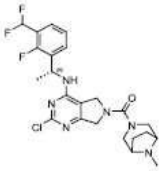
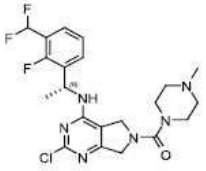
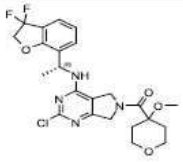
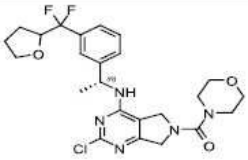
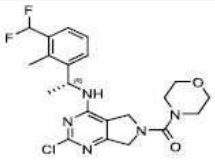
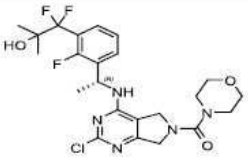
실시예 410.		482.5
실시예 411.		492.5
실시예 412.		481.5
실시예 413.		509.4
실시예 414.		495.5
실시예 415.		495.5

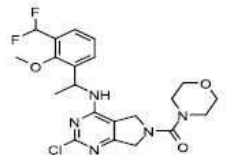
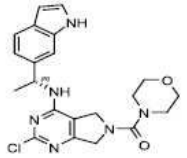
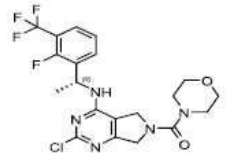
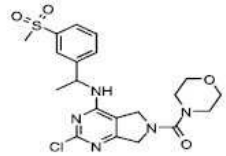
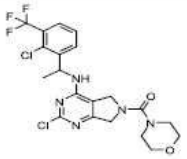
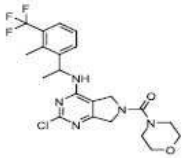
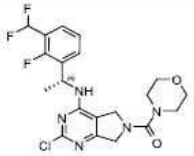
[1226]

실시예 416.		481.5
실시예 417.		546.5
실시예 418.		537.3
실시예 419.		519.3
실시예 420.		481.2
실시예 421.		523.2

실시예 422.		523.2
실시예 423.		537.2
실시예 424.		539.0
실시예 425.		503.9
실시예 426.		518.0
실시예 427.		504.9

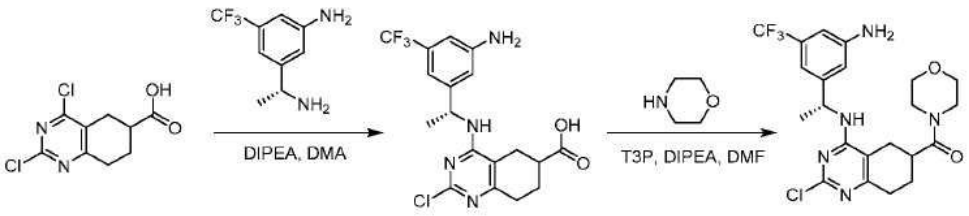
[1227]

실시예 428.		519.0
실시예 429.		495.2
실시예 430.		469.2
실시예 490.		495.2
실시예 491.		508.2
실시예 492.		452.2
실시예 493.		514.2

실시예 494.		468.1
실시예 495.		427.1
실시예 496.		474.1
실시예 497.		466.0
실시예 498.		490.0
실시예 499.		470.0
실시예 537.		455.9

[1228]

[1229] **실시예 165. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민의 합성**



[1230]

[1231] **단계 1.**

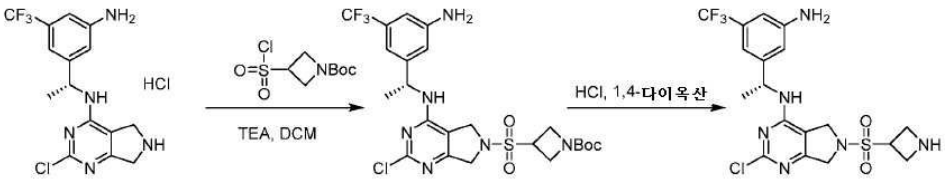
[1232] DMA(1㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(82㎎, 0.40 ㎜ol) 및 2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-6-카복실산(100㎎, 0.40 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(140㎕, 0.81 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-6-카복실산(167㎎)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{19}ClF_3N_4O_2$ [M+H] 계산치:

415.1; 확인치 415.4.

[1233] **단계 2.**

[1234] DMF(2㎖) 중 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-6-카복실산(167㎎, 0.40 ㎜ol) 및 모르폴린(35㎕, 0.40 ㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(210㎕, 1.21 ㎜ol) 및 DMF 중 T3P, 50 중량%(384㎕, 0.61 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 이 혼합물을 H_2O(적어도 25 용적%)로 희석시키고, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민(42㎎, 21% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{26}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 484.2; 확인치 484.4; ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.94 (s, 1H), 6.90 (dt, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.35 (dt, *J* = 12.2, 6.9 Hz, 1H), 3.67 (dddd, *J* = 23.6, 19.2, 7.8, 5.0 Hz, 8H), 3.15 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 8.9, 6.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.84 (dtd, *J* = 13.4, 11.2, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H).

[1235] **실시예 166 (실시예 48을 또한 참조). *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(아제티딘-3-설포닐)-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

[1236] 

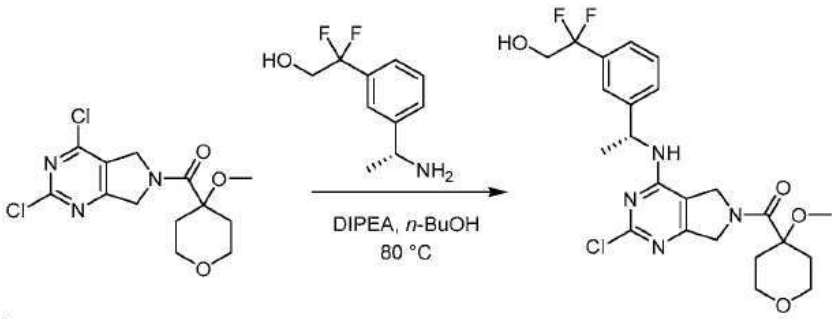
[1237] **단계 1.**

[1238] DCM(5㎖) 중 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 HCl염(200㎎, 0.51 ㎜ol) 및 TEA(352㎕, 2.53 ㎜ol)의 혼합물에 *tert*-부틸 3-(클로로설포닐)아제티딘-1-카복실레이트(129㎎, 0.51 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 *tert*-부틸 3-[(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)설포닐]아제티딘-1-카복실레이트(292㎎)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}ClF_3N_6O_4S$ [M+H] 계산치: 577.2; 확인치 577.5.

[1239] **단계 2.**

[1240] *tert*-부틸 3-[(4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)설포닐]아제티딘-1-카복실레이트(292㎎, 0.51 ㎜ol)를 1,4-다이옥산 중 4M HCl/MeOH(1㎖)에 용해시켰다. 이 혼합물을 40℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(아제티딘-3-설포닐)-2-클로로-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(29㎎, 12% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{21}ClF_3N_6O_2S$ [M+H] 계산치: 477.1; 확인치 477.4; ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 3H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1241] **실시예 167. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온의 합성**

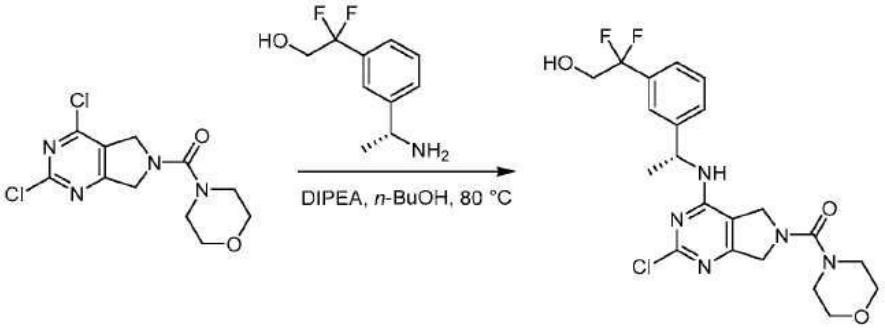


[1242]

[1243] **단계 1.**

[1244] *n*-BuOH(3㎖) 중 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(100㎎, 0.5 ㎜ol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(165㎎, 0.5 ㎜ol) 및 DIPEA(260㎕, 1.49 ㎜ol)의 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(35㎎, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{28}ClF_2N_4O_4$ [M + H] 계산치: 497.18; 확인치 497.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (br dd, *J* = 11.5, 8.1, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.46 (dt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 5.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.76 (m, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.85 (dt, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1245] **실시예 168. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

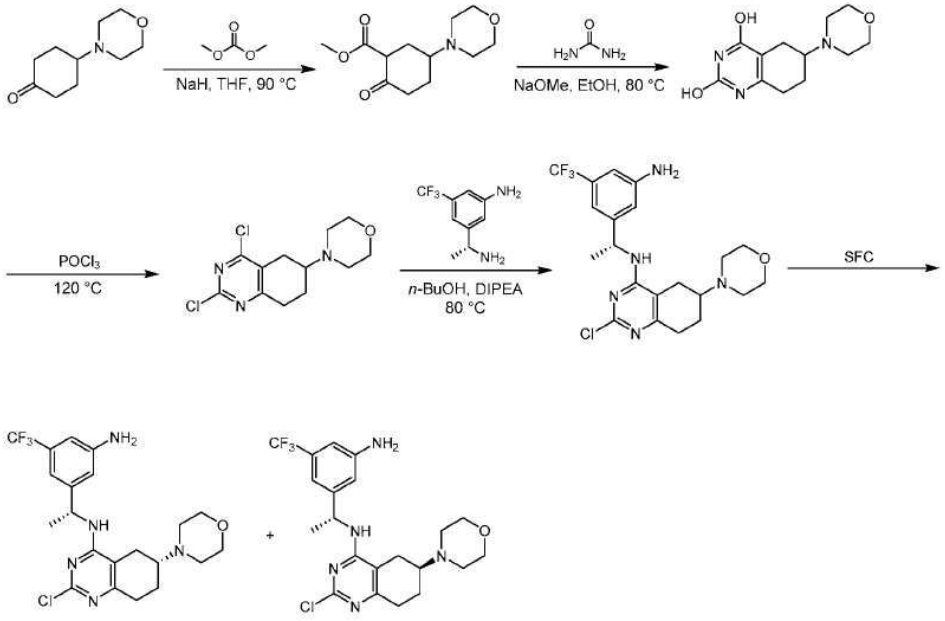


[1246]

[1247] **단계 1.**

[1248] *n*-BuOH(3㎖) 중 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(100㎎, 0.5 ㎜ol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(151㎎, 0.5 ㎜ol) 및 DIPEA(260㎕, 1.49 ㎜ol)의 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(35㎎, 15% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 468.16; 확인치 468.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 4H), 3.83 (dt, *J* = 14.2, 6.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1249] **실시예 169. 및 170. *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민의 합성**



[1250]

[1251] **단계 1.**

[1252] 4-모르폴리노사이클로헥산온(4.0g, 21.8 mmol)과 다이메틸 카보네이트(40mℓ, 475 mmol)의 혼합물에 NaH, 오일 중 60% 분산액(1.75g, 43.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 가열 환류시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(50mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 수성 HCl로 pH 대략 5로 산성화시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(50mℓ×5)로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 메틸 5-모르폴리노-2-옥소-사이클로헥산카복실레이트(4g, 76% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{20}NO_4$ [M+H] 계산치: 242.13; 확인치 242.1.

[1253] **단계 2.**

[1254] EtOH(100mℓ) 중 메틸 5-모르폴리노-2-옥소-사이클로헥산카복실레이트(4.0g, 16.6 mmol) 및 유레아(4.44mℓ, 82.9 mmol)의 혼합물에 NaOMe(4.48g, 82.9 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 16시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(50mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 수성 HCl로 pH 대략 5로 산성화시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc(40mℓ)와 50℃에서 30분 동안 배산시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 잔사를 진공 하에 건조시켜 6-모르폴리노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-다이올(4g)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{18}N_3O3$ [M+H] 계산치: 252.13; 확인치 252.1.

[1255] **단계 3.**

[1256] 6-모르폴리노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2,4-다이올(1.0g, 4 mmol)과 $POCl_3$(10mℓ)의 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, H_2O(20mℓ)를 첨가하고, pH를 수성 $NaHCO_3$로 대략 8로 조절하였다. 이 혼합물을 EtOAc(30mℓ×4)로 추출하고, 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 4-(2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-6-일)모르폴린(230mg, 17% 수율; 주석: 85% 순도)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{16}Cl_2N_3O$ [M+H] 계산치: 288.06; 확인치 288.0.

[1257] **단계 4.**

[1258] *t*-BuOH(2mℓ) 중 4-(2,4-다이클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-6-일)모르폴린(200mg, 0.69 mmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(213mg, 1.04 mmol)의 혼합물에 DIPEA(604㎕, 3.47 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃까지 가열하고, 10시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, H_2O(20mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(20mℓ×4)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민(50mg, 15% 수율)을 제

공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 456.17; 확인치 456.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.91 - 6.94 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.34 - 5.40 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 3.6 Hz, 4H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 2.69 - 2.73 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.70 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

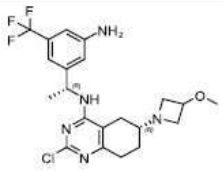
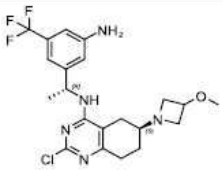
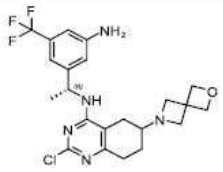
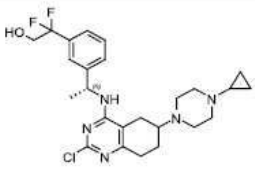
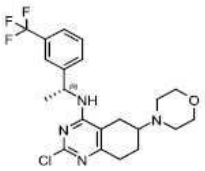
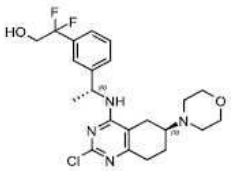
[1259] **단계 5.**

[1260] *N*-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-모르폴리노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민을 SFC에 의해 분리시켜 각각 거울상이성질체(60mg 및 52mg)를 제공하였다. 거울상이성질체 1: LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 456.17; 확인치 456.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.91 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.34 - 5.40 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 3.6 Hz, 4H), 2.69 - 2.76 (m, 8H), 2.36 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.64 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). 거울상이성질체 2: LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O$ [M+H] 계산치: 456.17; 확인치 456.0; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.90 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.33 - 5.36 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 3.6 Hz, 4H), 2.66 - 2.70 (m, 8H), 2.31 - 2.38 (m, 1H), 2.20 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.63 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1261] 표 6에 나타낸 이하의 실시예 431 내지 444는 실시예 169 및 170과 유사한 방식으로 합성하였다.

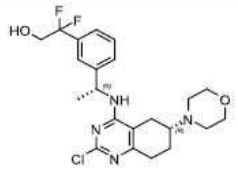
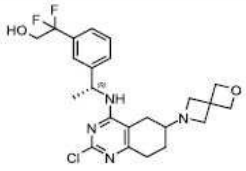
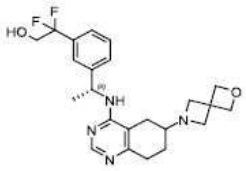
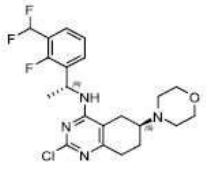
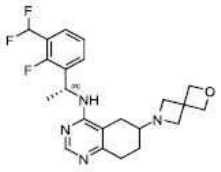
표 6

실시예 431 내지 444

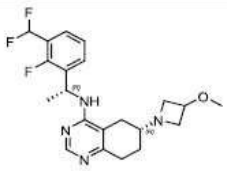
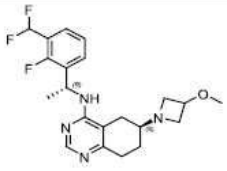
실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 431.		456.2
실시예 432.		456.2
실시예 433.		468.0
실시예 434.		492.1
실시예 435.		441.0
실시예 436.		453.3

[1262]

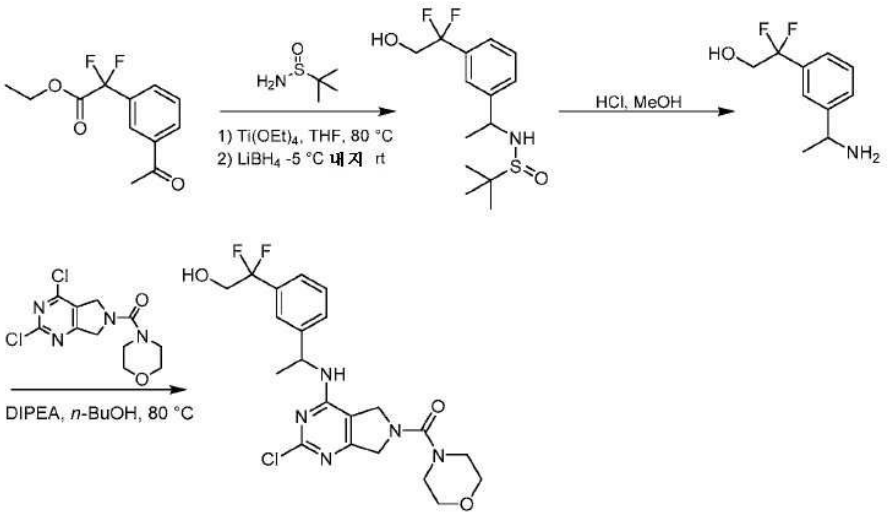
[1263]

실시예 437.		453.3
실시예 438.		465.2
실시예 439.		431.2
실시예 440.		441.2
실시예 441.		441.2
실시예 442.		419.2

[1264]

실시예 443.		407.2
실시예 444.		407.2

[1265] 실시예 171. [2-클로로-4-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성



[1266]

[1267] **단계 1.**

[1268] 실온에서 THF(5㎖) 중 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(400㎎, 3.3 ㎜ol) 및 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-다이플루오로-아세테이트(400㎎, 1.65 ㎜ol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(1.03㎖, 4.95 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 11시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 -5℃까지 냉각시키고, MeOH(67㎕, 1.65 ㎜ol)를 첨가하고, $LiBH_4$(36㎎, 1.65 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 0℃까지 냉각시키고, H_2O(10㎖)를 첨가하고, EtOAc(15㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 정제시켜 *N*-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(90㎎, 18% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{22}F_2NO_2S$ [M+H] 계산치: 306.13; 확인치 306.0; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 4.56 (m, 1H), 3.97 (dt, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (br s, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

[1269] **단계 2.**

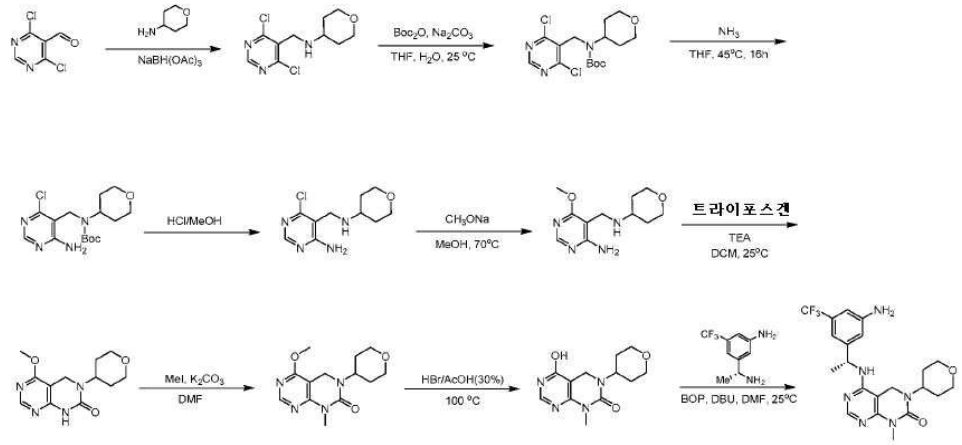
[1270] MeOH(2㎖) 중 *N*-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(90㎎, 0.29 ㎜ol)의 혼합물에 MeOH 중 4M HCl(147㎕, 0.58 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, MeOH 중 NaOH의 첨가에 의해 pH 대략 7로 중화시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(5:1)로 세척하고, 얻어진 유기층을 감압 하에 농축시켜 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(55㎎, 93% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{14}F_2NO$ [M+H] 계산치: 202.10; 확인치 202.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (br s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 5.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1271] **단계 3.**

[1272] *n*-BuOH(2㎖) 중 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(55㎎, 0.27 ㎜ol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(83㎎, 0.27 ㎜ol) 및 DIPEA(143㎕, 0.82 ㎜ol)의 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 24시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC(×2)에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-*d*]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(18㎎, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 468.16; 확인치 468.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 3.88 (dt, *J* = 13.2, 1.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1273] **실시예 176. (*R*)-5-((1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-1-메틸-3-(테트라하이드로-2H-피란**

-4-일)-3,4-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 합성



[1274]

[1275] **단계 1.**

[1276] DCE(80㎖) 및 HOAc (8㎖) 중 4,6-다이클로로피리미딘-5-카브알데하이드(7.5g, 42 mmol)의 용액에 테트라하이드로피란-4-아민(6.4g, 64 mmol) 및 $NaBH(OAc)_3$(27g, 127 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O로 희석시켰다. 이 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{13}Cl_2N_3O$ [M + H] 계산치: 262.0; 확인치 262.0.

[1277] **단계 2.**

[1278] H_2O(100㎖) 및 THF(100㎖) 중 N-[(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메틸]테트라하이드로피란-4-아민(12g, 46 mmol)의 용액에 $(Boc)_2O$(30g, 137 mmol) 및 Na_2CO_3(9.7g, 92 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O로 희석시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(13g, 78% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3$ [M + H] 계산치: 362.1; 확인치 362.3.

[1279] **단계 3.**

[1280] THF(40㎖) 및 NH_3(H_2O 중 30%, 80㎖) 중 *tert*-부틸 N-[(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(13g, 36 mmol)의 용액을 45℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[(4-아미노-6-클로로-피리미딘-5-일)메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(4.1g, 33% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.24 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.48 - 1.44 (m, 2H).

[1281] **단계 4.**

[1282] HCl/MeOH(4M, 60㎖) 중 *tert*-부틸 N-[(4-아미노-6-클로로-피리미딘-5-일)메틸]-N-테트라하이드로피란-4-일-카바메이트(4.1g, 12 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 MeOH로 희석시켰다. 이 용액을 pH 대략 12로 MeOH/NaOH의 첨가에 의해 pH 대략 12로 조절하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 6-클로로-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노) 메틸]피리미딘-4-아민(4.1g, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{19}N_4O_2$ [M + H] 계산치: 239.1; 확인치 239.1.

[1283] **단계 5.**

[1284] MeOH(60㎖) 중 6-클로로-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]피리미딘-4-아민(4.1g, 17 mmol)의 용액에 CH_3ONa(4.56g, 84.5 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거

하였다. 잔사를 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 6-메톡시-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]피리미딘-4-아민(3.1g, 77% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{19}N_4O_2$ [M + H] 계산치: 239.1; 확인치 239.1.

[1285] **단계 6.**

[1286] DCM(30㎖) 중 6-메톡시-5-[(테트라하이드로피란-4-일아미노)메틸]피리미딘-4-아민(3.1g, 13 mmol)의 용액에 0℃에서 DCM(15㎖) 중 트라이포스겐(39g, 130 mmol)을 첨가하였다. TEA(54㎖, 390 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-메톡시-3-테트라하이드로피란-4-일-1,4-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(1.5g, 44% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{16}N_4O_3$ [M + H] 계산치: 265.1; 확인치 265.1.

[1287] **단계 7.**

[1288] DMF(6㎖) 중 5-메톡시-3-테트라하이드로피란-4-일-1,4-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(400mg, 1.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3(418mg, 3.0 mmol) 및 CH_3I(188㎕, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 5-메톡시-1-메틸-3-테트라하이드로피란-4-일-4H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(135mg, 32% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.44 (s, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 2H).

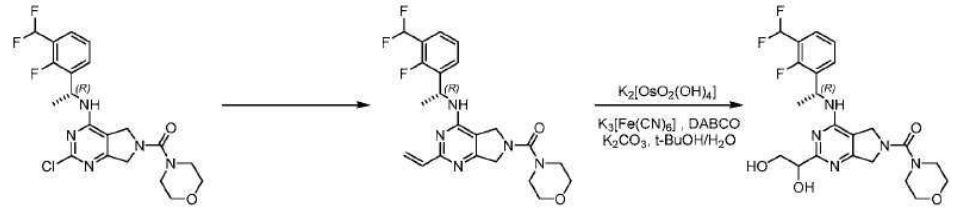
[1289] **단계 8.**

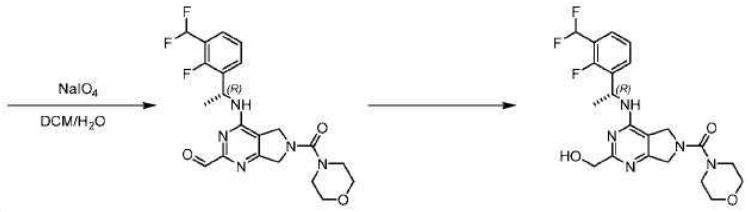
[1290] HBr(AcOH 중 33%, 2.5㎖, 15 mmol) 중 5-메톡시-1-메틸-3-테트라하이드로피란-4-일-4H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(135mg, 485 μmol)의 용액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하여 5-하이드록시-1-메틸-3-테트라하이드로피란-4-일-4H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(130mg, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{16}N_4O_3$ [M + H] 계산치: 265.1; 확인치 265.1.

[1291] **단계 9.**

[1292] DMF(2㎖) 중 5-하이드록시-1-메틸-3-테트라하이드로피란-4-일-4H-피리미도[4,5-d] 피리미딘-2-온(130mg, 492 μmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸) 아닐린(110mg, 541 μmol)의 용액에 BOP(326mg, 738 μmol) 및 DBU(222㎖, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 5-[[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-1-메틸-3-테트라하이드로피란-4-일-4H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온(20mg, 9% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 451.2; 확인치 451.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.14 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1293] **실시예 348. (4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메탄올의 합성**





[1294]

[1295] 단계 1.

[1296] N-[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-2-에텐일-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민을 2-클로로-N-[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, 2-에텐일-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (1.95g, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{24}F_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 447.19; 확인치 448.40; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.3, 10.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 17.3, 2.5 Hz, 1H), 5.66 - 5.52 (m, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.40 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1297] 단계 2.

[1298] *t*-BuOH(92.6㎖) 및 H_2O(92.6㎖) 중 N-[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-2-에텐일-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.93g, 4.31 mmol)의 혼합물에 $K_3[Fe(CN)_6]$(5.11g, 15.5 mmol), K_2CO_3(2.14g, 15.5 mmol) 및 DABCO(34mg, 0.30 mmol)에 이어서, 오스뮴산(VI)칼륨 이수화물(16mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 아황산수소나트륨의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(×2)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)에탄-1,2-다이올(1.40g, 68% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{26}F_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 481.19; 확인치 482.10; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.61 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.49 (m, 4H), 4.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.12 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.6, 3.7 Hz, 4H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1299] 단계 3.

[1300] DCM(89.7㎖) 및 H_2O(11.2㎖) 중 1-(4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)에탄-1,2-다이올(1.40g, 2.9 mmol)의 혼합물에 실리카겔(22.4g) 및 $NaIO_4$(1.87g, 8.7 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, Celite

®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 H_2O로 희석시키고, 층들을 분배시키고, 이어서, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드(1.26g, 96% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}F_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 449.17; 확인치 450.05; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.86 - 4.29 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 5.6, 3.7 Hz, 4H), 3.27 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

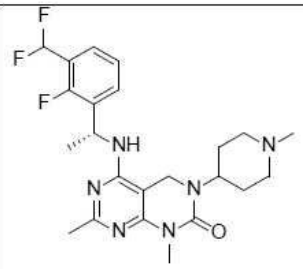
[1301] 단계 4.

[1302] (4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일)메탄올은,
6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드를 4-{[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드로 치환한 것 이외에는, [6-(모르폴린-4-카보닐)-4-{[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-일]-메탄올과 마찬가지 방식으로 합성하여, (120mg, 70% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 4H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

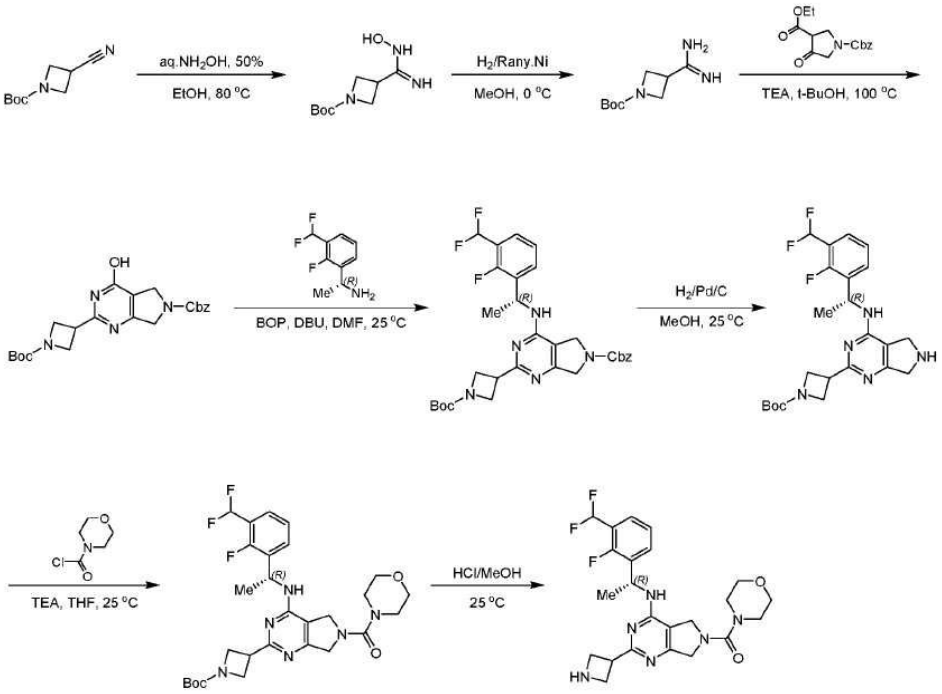
[1303] **실시예 445. (R)-5-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-1,7-다이메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온**

[1304] (R)-5-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-1,7-다이메틸-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온은 실시예 176과 유사한 방식으로 합성하였다.

[1305]

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 445.		463.3

[1306] **실시예 446. [2-(아제티딘-3-일)-4-[[(1R)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1307]

[1308] **단계 1.**

[1309] EtOH(25㎖) 중 *tert*-부틸 3-사이아노아제티딘-1-카복실레이트(1g, 5.49 mmol)의 용액에 수성 하이드록실아민(181.26mg, 5.49 mmol, 1㎖)을 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 3-(N-하이드록시카밤이미도일)아제티딘-1-카복실레이트(1.3g, 조질물)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{18}N_3O_3$ [M + H] 계산치: 216.1; 확인치 216.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1310] **단계 2.**

[1311] MeOH(25㎖) 중 *tert*-부틸 3-(N-하이드록시카밤이미도일)아제티딘-1-카복실레이트(1g, 4.65 mmol)의 용액에 Raney-Ni(200mg, 2.33 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 여러 번 퍼지시켰다. 이 혼합물을 H_2 하에 0℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 3-카밤이미도일아제티딘-1-카복실레이트(900mg, 조질물)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{18}N_3O_2$ [M + H] 계산치: 200.1; 확인치 200.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.99 (s, 2H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 9H).

[1312] **단계 3.**

[1313] t-BuOH(16㎖) 중 *tert*-부틸 3-카밤이미도일아제티딘-1-카복실레이트(800mg, 4.02 mmol) 및 01-벤질 03-에틸 4-옥소피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(1.29g, 4.42 mmol)의 용액에 TEA(1.22g, 12.05 mmol, 1.68㎖)를 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(20㎖)로 서서히 반응중지시키고, 이어서, EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 벤질 2-(1-*tert* -부톡시카보닐아제티딘-3-일)-4-하이드록시-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(1.3g, 75.92% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}N_4O_5$ [M + H] 계산치: 427.2; 확인치 427.3.

[1314] **단계 4.**

[1315] DMF(16㎖) 중 벤질 2-(1-*tert*-부톡시카보닐아제티딘-3-일)-4-하이드록시-5,7-다이하이드로피롤로 [3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(800mg, 1.88 mmol) 및 (1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민(425.85mg, 2.25 mmol)의 혼합물에 BOP(1.33g, 3.00 mmol), DBU(856.74mg, 5.63 mmol, 848.26 uL)를 15℃에서 N_2 하에 한번에

첨가하였다. 이 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(20㎖)로 서서히 반응중지시키고, 이어서, EtOAc(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 벤질 2-(1-*tert*-부톡시카보닐아제티딘-3-일)-4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(300mg, 26.76% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{31}H_{35}F_3N_5O_4$ [M + H] 계산치: 598.3; 확인치 598.4.

[1316] **단계 5.**

[1317] MeOH(2㎖) 중 벤질 2-(1-*tert*-부톡시카보닐아제티딘-3-일)-4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(100mg, 167.33 umol)의 용액에 Pd/C(10mg)를 N_2 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 여러 번 퍼지시켰다. 이 혼합물을 H_2 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸-3-[4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트(70mg, 90.26% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}F_3N_5O_2$ [M + H] 계산치: 464.2; 확인치 464.4.

[1318] **단계 6.**

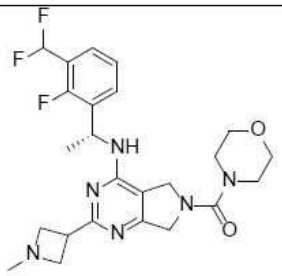
[1319] THF(1㎖) 중 *tert*-부틸 3-[4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-6,7- 다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트(70mg, 151.03 umol) 및 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(22.59mg, 151.03 umol, 17.65 uL)의 용액에 TEA(61.13mg, 604.11 umol, 84.08 uL)를 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트(43mg, 49.38% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{28}H_{36}F_3N_6O_4$ [M + H] 계산치: 577.3; 확인치 577.2.

[1320] **단계 7.**

[1321] MeOH(2㎖) 중 *tert*-부틸 3-[4-[[(1R)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일]아제티딘-1-카복실레이트(43mg, 74.57 umol)의 혼합물에 HCl/MeOH(4M, 1㎖)를 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-(아제티딘-3-일)-4-[[(1R)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일] 모르폴리노-메탄온(12mg, 33.56% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{28}F_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 477.2; 확인치; 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.85 - 7.16 (m, 1H), 5.67 - 5.75 (m, 1H), 4.66 - 4.72 (m, 2H), 4.58 - 4.64 (m, 2H), 4.18 - 4.37 (m, 3H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 4H), 3.35 - 3.40 (m, 4H), 1.59 - 1.63 (m, 3H).

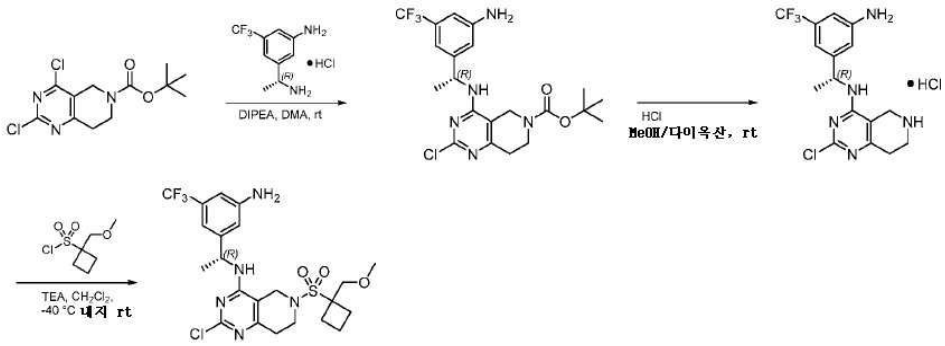
[1322] **실시예 447. (R)-(4-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온**

[1323] (R)-(4-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온은 실시예 446과 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 447.		491.2

[1324]

[1325] **실시예 448. (*R*)-N-(1-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)-2-클로로-6-((1-(메톡시메틸)사이클로부틸)설포닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1326]

[1327] **단계 1**

[1328] DMA(40㎖) 중 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(4.02g, 19.6 mmol) 및 tert-부틸 2,4-다이클로로-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(6.00g, 19.7 mmol)의 혼합물에, DIPEA(30.0㎖, 172 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 처리하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 적색 오일로 농축시켰다. 이 물질을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(6.92g, 74% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 472.2; 확인치: 472.3.

[1329] **단계 2**

[1330] 메탄올(10㎖) 중 tert-부틸 4-{[(1R)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-2-클로로-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-카복실레이트(6.92g, 14.6 mmol)의 용액에, 다이옥산 중 HCl의 4M 용액(30㎖, 120 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 진공 하 농축시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2,6-다이클로로-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(5.32g, 89% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{18}ClF_3N_5$ [M+H] 계산치: 372.1; 확인치: 372.4.

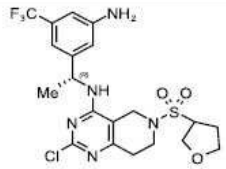
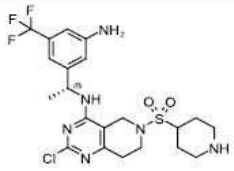
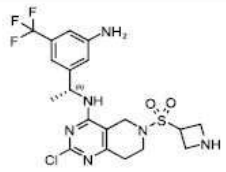
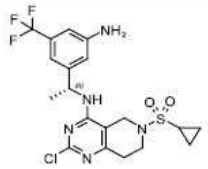
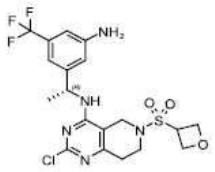
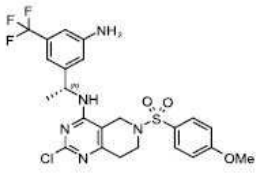
[1331] **단계 3**

[1332] -40℃에서 DCM(5.0㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2,6-다이클로로-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(106mg, 260 μmol) 및 트라이에틸아민(358㎕, 2.58 mmol)의 용액에, 1-(메톡시메틸)사이클로부탄-1-설포닐 클로라이드(159mg, 578 μmol)를 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 이어서, 감압 하에 농축시키고, 얻어진 고체를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-{[1-(메톡시메틸)사이클로부틸]설포닐}-5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-4-아민(37.7mg, 27% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}ClF_3N_5O_3S$ [M+H] 계산치: 534.15; 확인치: 534.5; ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

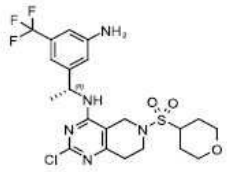
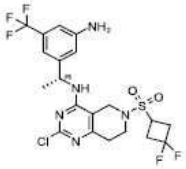
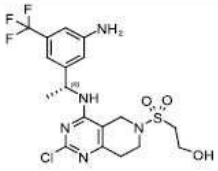
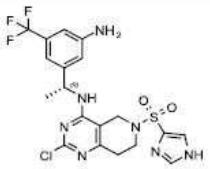
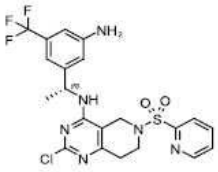
[1333] 표 7에 나타낸 이하의 실시예 449 내지 459는 실시예 xx과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 7

실시예 449 내지 459

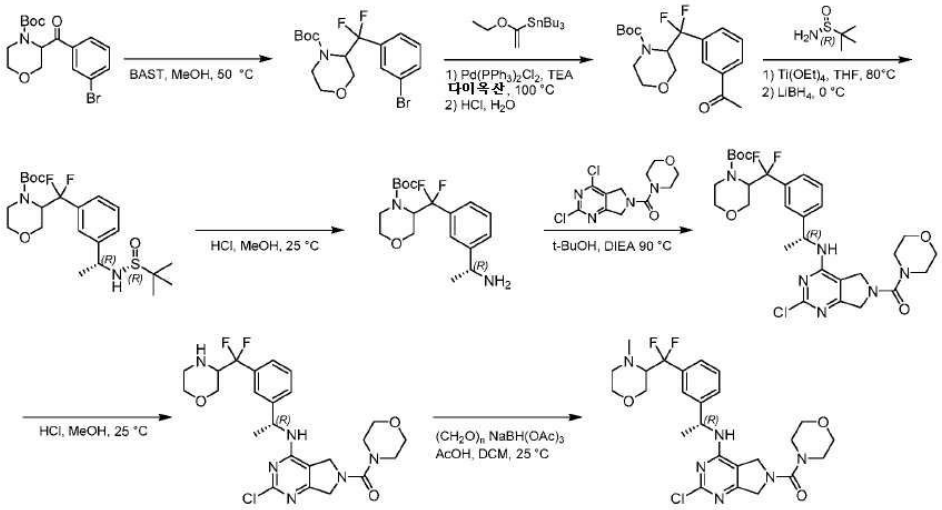
실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 449.		506.5
실시예 450.		519.5
실시예 451.		491.5
실시예 452.		476.4
실시예 453.		492.5
실시예 454.		542.5

[1334]

실시예 455.		520.5
실시예 456.		526.5
실시예 457.		480.5
실시예 458.		502.4
실시예 459.		513.5

[1335]

[1336] 실시예 538. 및 460. (2-클로로-4-(((1R)-1-(3-(다이플루오로(모르폴린-3-일)메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온(실시예 538.) 및 (2-클로로-4-(((1*R*)-1-(3-(다이플루오로(4-메틸모르폴린-3-일)메틸)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온(실시예 460.)의 합성



[1337]

[1338] 단계 1.

[1339] BAST(10㎖) 중 *tert*-부틸 3-(3-브로모벤조일)모르폴린-4-카복실레이트(1.1g, 2.97 ㎜ol)의 혼합물에 MeOH(12.0

㎕, 297 μmol)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(5㎖)로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[(3-브로모페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(500㎎, 43% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 9H).

[1340] **단계 2.**

[1341] 다이옥산(5㎖) 중 *tert*-부틸 3-[(3-브로모페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(500㎎, 1.27 ㎜ol), 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(691㎎, 1.91 ㎜ol), TEA(444㎕, 3.19 ㎜ol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(89.5㎎, 127 μmol)의 혼합물에 N_2를 살포하고, 이어서, 이 혼합물을 100℃에서 N_2 분위기 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 HCl의 2M 수성 용액(5㎖)으로 반응중지시키고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 EtOAc(30㎖×2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물(20㎖) 및 KF(100㎎)로 처리하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 유기 층을 염수(5㎖)로 처리하고, Na_2SO_3 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[(3-아세틸페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(300㎎, 66% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.80 - 7.58 (m, 2H), 4.48 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 3.65 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.29 - 1.16 (m, 9H).

[1342] **단계 3.**

[1343] THF(2㎖) 중 *tert*-부틸 3-[(3-아세틸페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(270㎎, 760 μmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(473㎕, 2.28 ㎜ol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(184㎎, 1.52 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. -4℃까지 냉각시킨 후, MeOH(30.7㎕, 760 μmol)를 첨가하고, 이어서, $LiBH_4$(49.6㎎, 2.28 ㎜ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(4㎖) 및 THF(4㎖)에 서서히 붓고, Celite® 위에서 여과시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 *t*-부틸 3-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(220㎎, 63% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.58 - 7.37 (m, 4H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 9H), 1.24 (s, 9H)

[1344] **단계 4.**

[1345] MeOH(2㎖) 중 *tert*-부틸 3-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(270㎎, 586 μmol)의 용액에, MeOH 중 HCl의 4M 용액(293㎕, 1.17 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, pH = 7이 될 때까지 NaOH의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 3-[[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(200㎎, 96% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.61 - 7.34 (m, 4H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.37 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 3H), 1.38 - 1.16 (m, 9H).

[1346] **단계 5.**

[1347] *t*-BuOH(2㎖) 중 *tert*-부틸 3-[[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(100㎎, 280 μmol)의 혼합물에, DIPEA(97.7㎕, 561 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(128㎎, 421 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_3 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(8

0mg, 46% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{29}H_{38}ClF_2N_6O_5$ [M+H] 계산치: 623.2; 확인치 623.2.

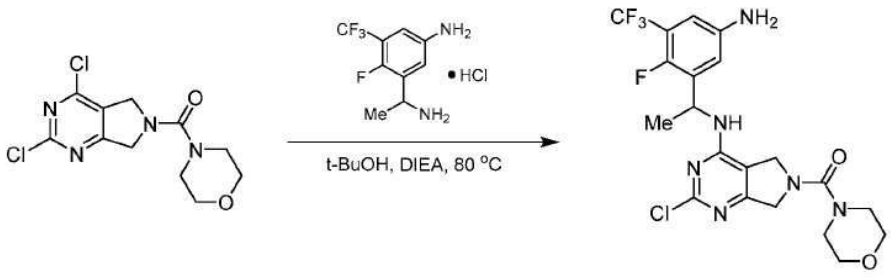
[1348] **단계 6.**

[1349] 메탄올 중 4M HCl 용액(32㎕, 128 μmol) 중 3-[[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(80mg, 128.39 μmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(모르폴린-3-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(27.0mg, 40% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H] 계산치: 523.2; 확인치 523.2; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 4H), 3.80 - 3.67 (m, 6H), 3.53 - 3.41 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1350] **단계 7.**

[1351] AcOH(1.2㎖) 및 DCM(3㎖) 중 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(모르폴린-3-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(50mg, 96 μmol)의 용액에, $NaBH(OAc)_3$(50.7mg, 239 μmol) 및 파라폼알데하이드(50mg)를 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로-(4-메틸모르폴린-3-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(30mg, 58% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{32}ClF_2N_6O_3$ [M+H] 계산치: 537.2; 확인치 537.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 4H), 3.74 - 3.65 (m, 5H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1352] **실시예 461. (4-((1-(5-아미노-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)에틸)아미노)-2-클로로-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온의 합성**

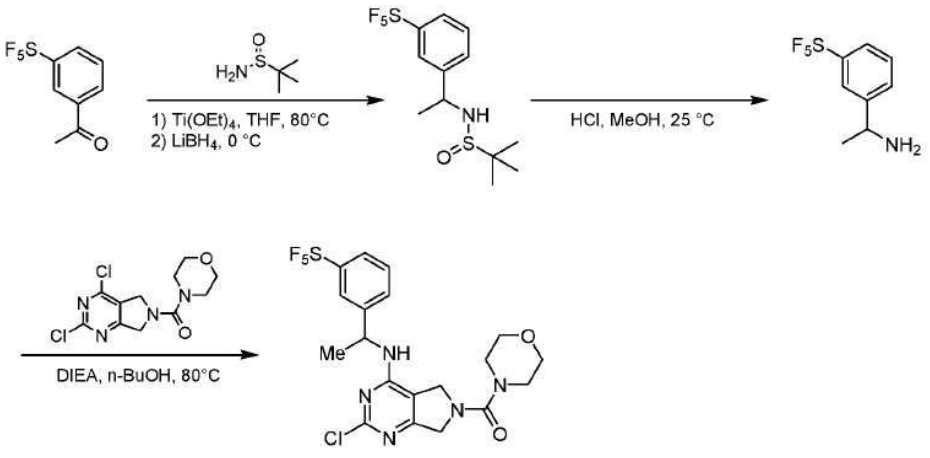


[1353]

[1354] **단계 1.**

[1355] *t*-BuOH(0.5㎖) 중 3-(1-아미노에틸)-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 HCl염(5.0mg, 19 μmol)의 용액에, DIEA(10.1㎕, 58.0 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(5.86mg, 19.3 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[1-[5-아미노-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸아미노]2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(3.0mg, 32% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}ClF_4N_6O_2$ [M+H] 계산치: 489.1; 확인치 489.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 5.62 - 5.45 (m, 1H) 4.73 - 4.54 (m, 4H), 3.76 - 3.71 (m, 4 H), 3.39-3.30 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1356] **실시예 462. 2-클로로-4-((1-(3-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온의 합성**



[1357]

[1358] 단계 1.

[1359] THF(1.5㎖) 중 1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에탄온(100㎎, 406 μmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(98.5㎎, 812 μmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(253㎕, 1.22 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 90℃까지 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 이어서, $LiBH_4$(8.85㎎, 406 μmol) 및 MeOH(16.4㎕, 406 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 H_2O의 첨가에 의해 반응중지시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-N-[1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에틸]프로판-2-설핀아마이드(60㎎, 42% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

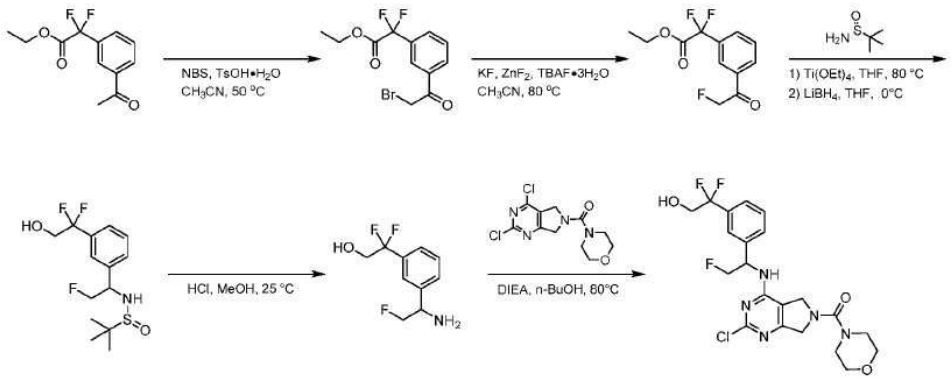
[1360] 단계 2.

[1361] MeOH(0.5㎖) 중 2-메틸-N-[1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에틸]프로판-2-설핀아마이드(60㎎, 170 μmol, 1 *eq*)의 용액에 MeOH 중 4M HCl(128㎕, 512 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에탄아민(60㎎)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 3.82 - 3.81 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 3H).

[1362] 단계 3.

[1363] *n*-BuOH(2㎖) 중 1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에탄아민(60㎎, 240 μmol)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피라미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(73.6㎎, 243 μmol) 및 DIEA(211㎕, 1.21 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-(펜타플루오로-설파닐)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(26㎎, 20% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{22}ClF_5N_5O_2S$ [M+H] 계산치: 514.1; 확인치 514.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.39 - 3.30 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1364] **실시예 463. (2-클로로-4-((1-(3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)페닐)-2-플루오로에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온의 합성**



[1365]

[1366] 단계 1.

[1367] MeCN(140㎖) 중 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2,2-다이플루오로-아세테이트(14.0g, 57.8 mmol)의 용액에 NBS(10.3g, 57.8 mmol) 및 TsOH · H_2O(11.0g, 57.8 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 50℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 이 혼합물을 빙수에 첨가하고 $NaHCO_3$로 중화시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-[3-(2-브로모아세틸) 페닐]-2,2-다이플루오로-아세테이트(8.0g, 43% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1368] 단계 2.

[1369] MeCN(50㎖) 중 KF(452㎎, 7.79 mmol), TBAF · $3H_2O$(3.68g, 11.7 mmol) 및 ZnF_2(1.61g, 15.6 mmol)의 용액에 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 에틸 2-[3-(2-브로모아세틸)페닐]-2,2-다이플루오로-아세테이트(5.0g, 16 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 물에 첨가하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-[3-(2-플루오로아세틸)페닐] 아세테이트(2.3g, 57% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1370] 단계 3.

[1371] THF(5㎖) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-[3-(2-플루오로아세틸)페닐]아세테이트(0.50g, 1.9 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(256㎎, 2.11 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(1.20㎖, 5.76 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서, 0℃까지 냉각시켰다. MeOH(77.8㎕, 1.92 mmol) 및 $LiBH_4$(83.7㎎, 3.84 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 여과시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]-2-플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(0.30g, 48% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{21}F_3NO_2S$ [M+H] 계산치: 324.1; 확인치 324.1.

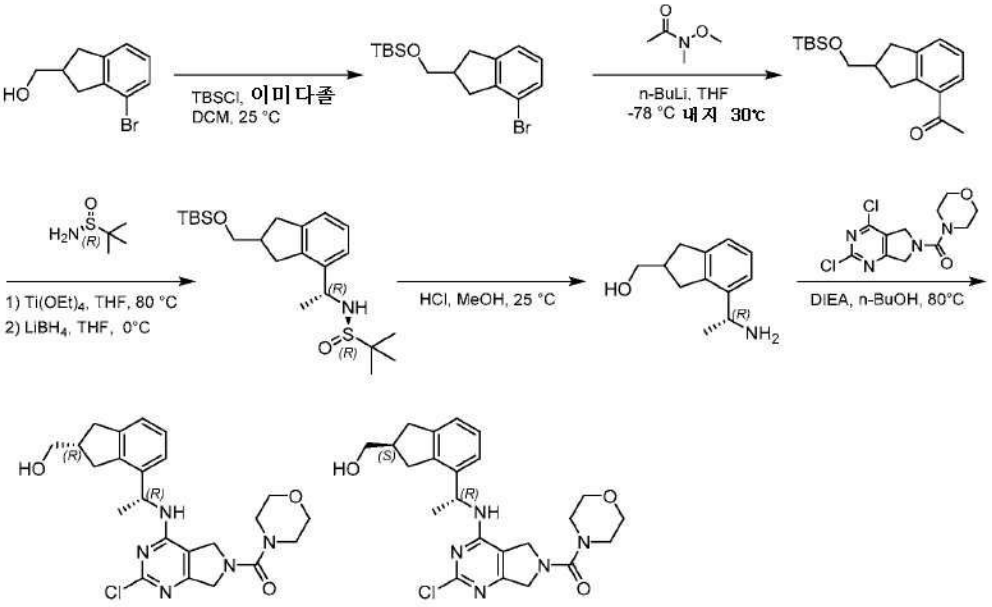
[1372] 단계 4.

[1373] MeOH(1㎖) 중 N-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]-2-플루오로-에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(100㎎, 309 μmol)의 혼합물에 MeOH 중 HCl의 4M 용액(232㎕, 928 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, MeOH 중 NaOH의 1M 용액으로 처리하여 pH = 8로 조절하고, 감압 하에 농축시켜 2-[3-(1-아미노-2-플루오로-에틸) 페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(55㎎, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{13}F_3NO$ [M+H] 계산치: 220.0; 확인치 220.1.

[1374] 단계 5.

[1375] *n*-BuOH(1㎖) 중 2-[3-(1-아미노-2-플루오로-에틸) 페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올(50㎎, 230 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(69.2㎎, 228 μmol)의 용액에 DIEA(79.5㎕, 456 μmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]-2-플루오로-에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(20㎎, 18% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{24}ClF_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 486.1; 확인치 486.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.40 - 3.34 (m, 4H).

[1376] **실시예 464 및 465. (2-클로로-4-(((*R*)-1-((*R*)-2-(하이드록시메틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온 및 (2-클로로-4-(((*R*)-1-((*S*)-2-(하이드록시메틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(모르폴리노)메탄온의 합성**



[1377]

[1378] 단계 1.

[1379] DCM(3㎖) 중 (4-브로모인단-2-일)메탄올(900㎎, 3.96 mmol)의 혼합물에 이미다졸(1.08g, 15.6 mmol) 및 TBSCl(1.19g, 7.93 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 이어서, H_2O로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 (4-브로모인단-2-일)메톡시-*tert*-부틸-다이메틸-실란(990㎎, 73% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.25 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1380] 단계 2.

[1381] THF(2㎖) 중 (4-브로모인단-2-일)메톡시-*tert*-부틸-다이메틸-실란 (990㎎, 2.90 mmol)의 혼합물에 헥산 중 n-BuLi의 2.5M 용액(2.32㎖, 5.80 mmol)을 -78℃에서 N_2 하에 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(2㎖) 중 N-메톡시-N-메틸아세트아마이드(449㎎, 4.35 mmol)의 용액을 -30℃에서 N_2 하에 첨가하고, 이 혼합물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O의 첨가에 의해 반응중지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]인단-4-일]에탄온(290㎎, 33% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.54

(d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1382] 단계 3.

[1383] THF(2㎖) 중 1-[2-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]인단-4-일]에탄온(270㎎, 887 μ㏖)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(607㎎, 2.66 ㎜ol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(215㎎, 1.77 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 7시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 -4℃까지 냉각시키고, 이어서, MeOH(35.9㎕, 887 μ㏖) 및 $LiBH_4$(58.0㎎, 2.66 ㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 1:1 H_2O/THF에 서서히 붓고, 이어서, Celite® 위에서 여과시키고, THF로 세척하고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 (*R*)-N-((1*R*)-1-(2-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(200㎎, 55% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.85 - 2.61 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[1384] 단계 4.

[1385] MeOH(3㎖) 중 (*R*)-N-((1*R*)-1-(2-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(200㎎, 488 μ㏖)의 혼합물에 MeOH 중 HC1의 4M 용액(1.22㎖, 4.88 ㎜ol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 (4-((*R*)-1-아미노에틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2-일)메탄올(93㎎, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{18}NO$ [M+H] 계산치: 192.0; 확인치 192.0.

[1386] 단계 5.

[1387] *t*-BuOH(2㎖) 중 (4-((*R*)-1-아미노에틸)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-2-일)메탄올(40㎎, 87 μ㏖, 33% 수율)의 혼합물에 DIEA(60.1㎕, 345 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(34.9㎎, 115 μ㏖)을 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[(2*R*)-2-(하이드록시메틸)인단-4-일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(12.6㎎, 32% 수율) 및 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-(하이드록시메틸)인단-4-일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(5.5㎎, 14% 수율)을 제공하였다.

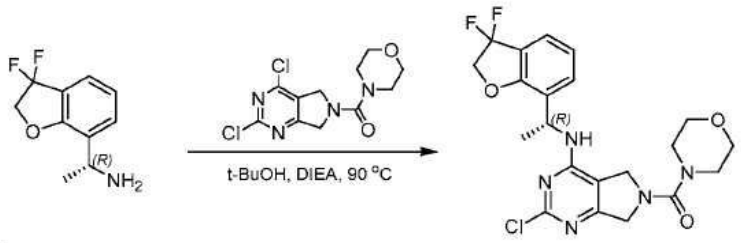
[1388] [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[(2*R*)-2-(하이드록시메틸)인단-4-일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온에 대한 데이터:

[1389] LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}ClN_5O_3$ [M+H] 계산치: 458.2; 확인치 458.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 4H), 3.74 - 3.69 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1390] [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-(하이드록시메틸)인단-4-일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온에 대한 데이터:

[1391] LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}ClN_5O_3$ [M+H] 계산치: 458.2; 확인치 458.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.16 - 7.07 (m, 3H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 4H), 3.69 - 3.73 (m, 4H), 3.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1392] **실시예 466. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-(3,3-다이플루오로-2H-벤조퓨란-7-일)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

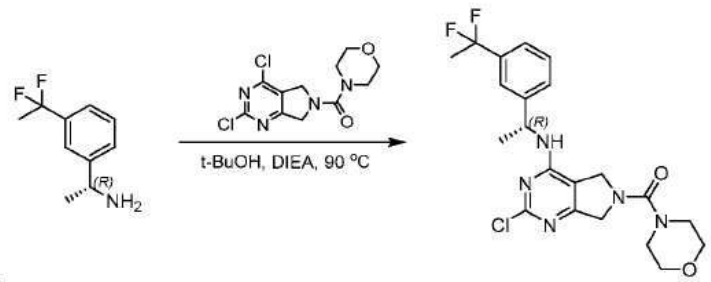


[1393]

[1394] 단계 1.

[1395] *t*-BuOH(1.5㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(65.0㎎, 214 μ㏖)의 용액에 (1*R*)-1-(3,3-다이플루오로-2H-벤조퓨란-7-일)에탄아민 하이드로클로라이드(58.4㎎, 248 μ㏖) 및 DIEA(187㎕, 1.07 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-(3,3-다이플루오로-2H-벤조퓨란-7-일)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(23㎎, 23% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 466.1; 확인치 466.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.72 (t, *J* = 16.1 Hz, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1396] **실시예 467. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

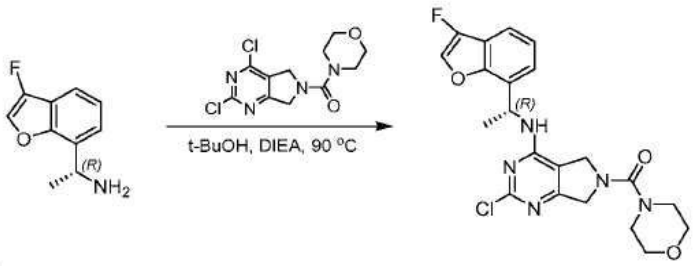


[1397]

[1398] 단계 1.

[1399] *t*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐]에탄아민(60.0㎎, 324 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(98.2㎎, 324 μ㏖)의 용액에 DIEA(169㎕, 972 μ㏖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 물에 첨가하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(60㎎, 40% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_2N_5O_2$ [M+H] 계산치: 452.2; 확인치: 451.9; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 5.41 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.75 - 3.68 (s, 4H), 3.38 - 3.30 (s, 4H), 1.90 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1400] **실시예 468. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-(3-플루오로벤조퓨란-7-일)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

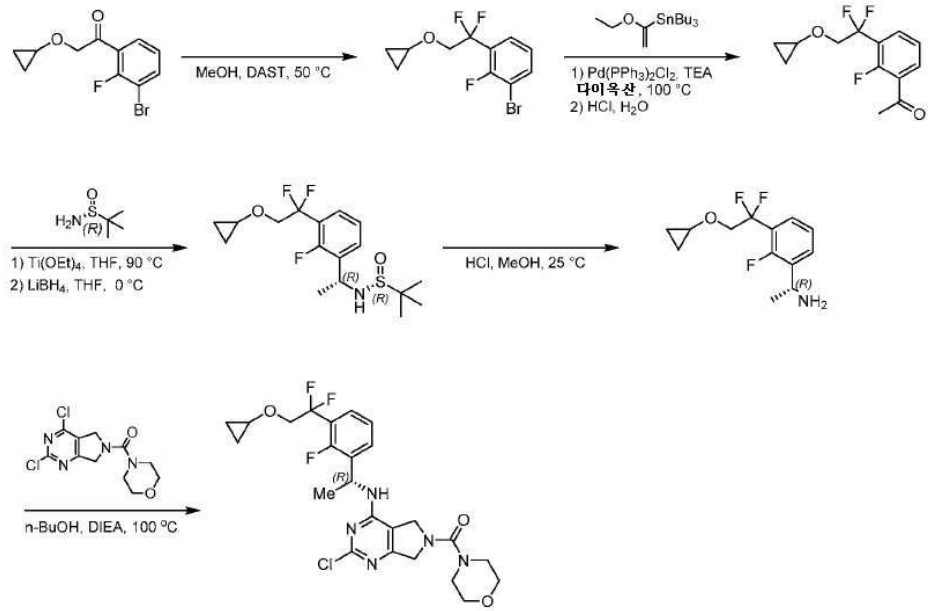


[1401]

[1402] 단계 1.

[1403] *t*-BuOH(1㎖) 중 (1*R*)-1-(3-플루오로벤조퓨란-7-일)에탄아민(50.0㎎, 279 μ㏖), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(102㎎, 335 μ㏖) 및 DIEA(243㎕, 1.40 ㎜ol)의 혼합물에 N_2로 살포시키고, 이어서, 90℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-(3-플루오로벤조퓨란-7-일)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(22.6㎎, 17% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{22}ClFN_5O_3$ [M+H] 계산치: 446.1; 확인치 446.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H) 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.29 - 7.22 (m, 1H) 5.80 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H) 4.77 - 4.57 (m, 4H), 3.74 - 3.69 (m, 4H) 3.37 - 3.31 (m, 4H) 1.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

[1404] **실시예 469. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1405]

[1406] 단계 1.

[1407] DAST(20㎖) 중 1-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2-(사이클로프로폭시) 에탄온(1.85g, 6.77 ㎜ol)의 용액에 MeOH(2.74㎕, 67.7 μ㏖)를 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 이어서, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 브로모-3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-벤젠(1.5g, 75% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.67 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.51 - 0.45 (m, 2H).

[1408] 단계 2.

[1409] 다이옥산(5㎖) 중 1-브로모-3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-벤젠(500㎎, 1.69 mmol) 및 트라이부틸 (1-에톡시비닐) 스탄난(858㎕, 2.54 mmol)의 혼합물에 TEA(590㎕, 4.24 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(119㎎, 169 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 아르곤 가스를 살포하고, 이어서, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 수성 HCl의 2M 용액(10㎖, 20 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 (pH = 2) 교반하였다. 반응물을 이어서, EtOAc로 세척하고, 합한 유기 추출물을 수성 KF 용액(20㎖, 5g KF)으로 처리하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 이 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에탄온(360㎎, 82% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 3H), 0.53 - 0.35 (m, 4H).

[1410] 단계 3.

[1411] THF(5㎖) 중 1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에탄온(360㎎, 1.39 mmol) 및 (*R*)-(+)-2-메틸-2-프로판설핀아마이드(253㎎, 2.09 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(1.45㎖, 6.97 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. MeOH(56.4㎕, 1.39 mmol) 및 $LiBH_4$(33.4㎎, 1.53 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 1:1 H_2O/THF에 붓고, 이어서, Celite® 위에서 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (*R*)-N-((*R*)-1-(3-(2-사이클로프로폭시-1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(170㎎, 34% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.53 --7.48 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.52 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H).

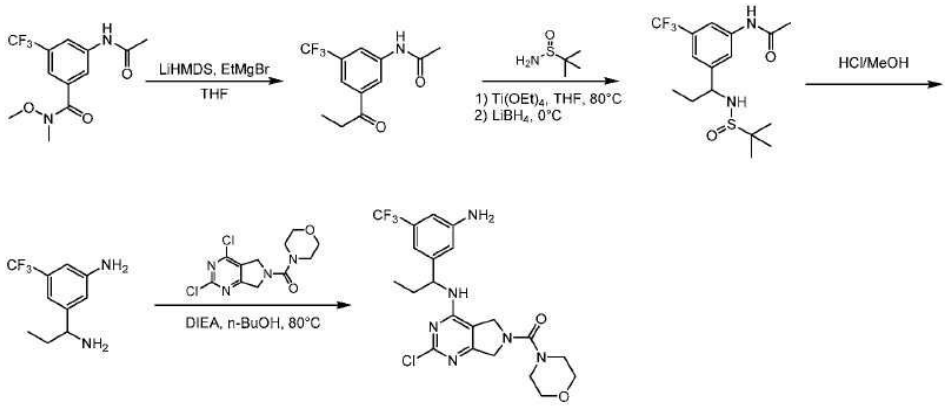
[1412] 단계 4.

[1413] MeOH(2㎖) 중 (*R*)-N-((*R*)-1-(3-(2-사이클로프로폭시-1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(170㎎, 467 μmol)의 혼합물에 MeOH 중 HCl의 4M 용액(468㎕, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, pH = 7까지 MeOH 중 NaOH로 적가 처리하고, 이어서, 감압 하에 재차 농축시켰다. 잔사를 10:1 DCM:MeOH에 용해시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 (1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에탄아민(121㎎, 조질물)을 제공하였다.

[1414] 단계 5.

[1415] *n*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에탄아민(121㎎, 467 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(212㎎, 700 μmol)의 혼합물에 DIEA(406㎕, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(72㎎, 2 단계에 걸쳐서 29% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{28}ClF_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 526.2; 확인치 526.4. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.54 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.60 - 4.55 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.39 - 0.44 (m, 4H).

[1416] **실시예 470. N-{1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]프로필}-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1417]

[1418] 단계 1.

[1419] THF(35㎖) 중 3-아세트아미도-N-메톡시-N-메틸-5-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드(5g, 17.23 mmol)의 용액에 LiHMDS(1M, 17.23㎖)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, EtMgBr(2M, 30.15㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서, 얼음 위에 붓고, 2M HCl로 pH 대략 4로 조절하였다. EtOAc로 추출 후, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[3-프로파노일-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(3.3g, 73.9% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.22 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.97 (br s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1420] 단계 2.

[1421] THF(30㎖) 중 N-[3-프로파노일-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(3.3g, 12.73 mmol), 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(3.09g, 25.46 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(8.71g, 38.19 mmol, 7.92㎖)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, MeOH(407.90mg, 12.73 mmol, 515.16㎕)에 이어서, $LiBH_4$(277.31mg, 12.73 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)프로필]-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(2.5g, 53.89% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 4.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.97 (m, 1 H) 1.80 (m, 1 H) 1.23 (s, 9 H) 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H).

[1422] 단계 3.

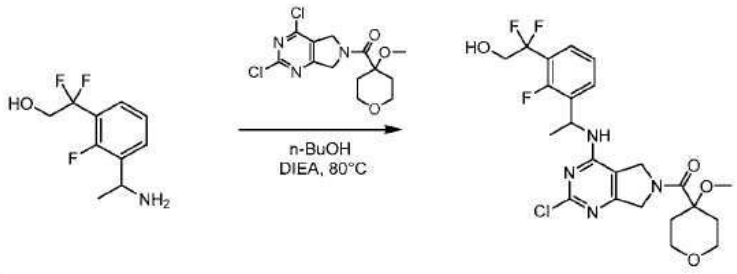
[1423] HCl/MeOH(4M, 10㎖) 중 N-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)프로필]-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(500mg, 1.37 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 MeOH(2㎖)로 희석시키고, 수성 NaOH로 pH 대략 8로 조절하였다. 감압 하에 용매의 제거에 의해 3-(1-아미노프로필)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(290mg, 96.9% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{14}F_3N_2$ [M + H] 계산치: 219.1; 확인치 219.0.

[1424] 단계 4.

[1425] *n*-BuOH(2㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(100mg, 329.88 μmol) 및 3-(1-아미노프로필)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린(107.98mg, 494.8 μmol)의 용액에 DIEA(127.90mg, 989.63 μmol, 172.38㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]프로필아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(57.8mg, 35.01% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 485.2; 확인치 485.1; ^{1}H NMR (400 MHz,

메탄올-d_4) δ ppm 6.92 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4 H) 3.35 (t, J = 4.6 Hz, 4 H) 1.95 - 1.84 (m, 2 H) 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

[1426] **실시예 471. 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노}에틸)-2-플루오로페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올의 합성**

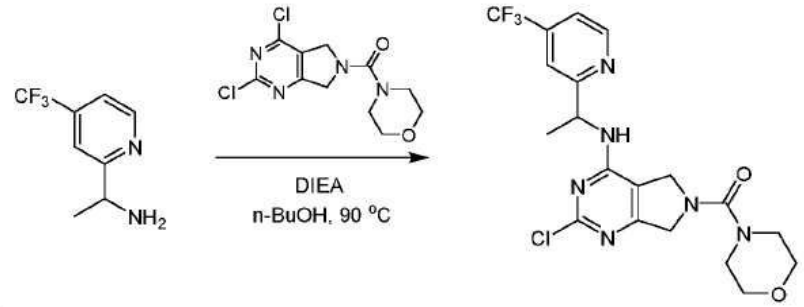


[1427]

[1428] 단계 1.

[1429] n-BuOH(2㎖) 중 2-[3-(1-아미노에틸)-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에탄올 하이드로클로라이드(80㎎, 312.9 μ㏖)의 용액에 DIEA(121.32㎎, 938.7 μ㏖, 163.5㎕) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(103.94㎎, 312.91 μ㏖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(60㎎, 37.2% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{27}ClF_3N_4O_4$ [M + H] 계산치: 515.2; 확인치 515.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 5.63 - 5.66 (m, 1H),4.98 - 5.07 (s, 2H), 4.51 - 4.62 (m, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.23-3.33 (m, 3H), 1.94 - 2.12 (m, 4H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1430] **실시예 472. 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-{1-[4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸}-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



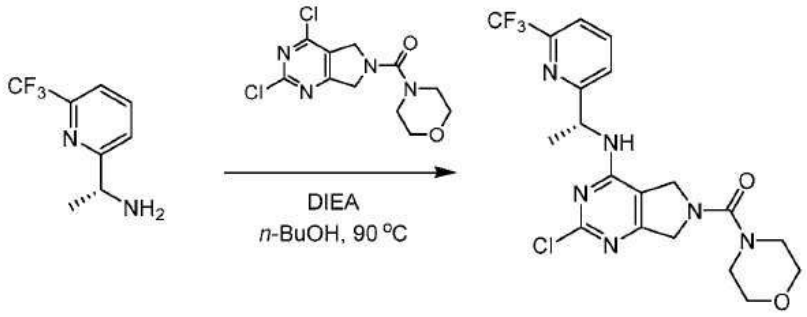
[1431]

[1432] 단계 1.

[1433] n-BuOH(1㎖) 중 1-[4-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]에탄아민(100.00㎎, 525.86 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(159.41㎎, 525.86 μ㏖)의 용액에 DIEA(135.9㎎, 1.05 ㎜ol, 183.19㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[4-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜] 에틸아미노]-5, 7-다이하이드로피롤로 [3, 4-d] 피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(50㎎, 20.68% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 457.1; 확인치 457.1; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1434] **실시예 473. 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]-5H,6H,7H-**

피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성

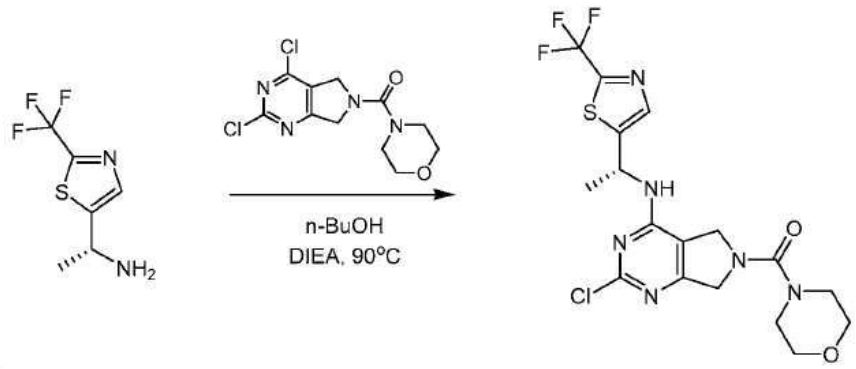


[1435]

[1436] 단계 1.

[1437] *n*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[6-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]에탄아민(0.1g, 525.86 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(159.41mg, 525.86 μmol)의 용액에 DIEA(135.93mg, 1.05 mmol, 183.19㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 빙수에 부었다. DCM으로 추출 후, 합한 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[6-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(80mg, 23% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 457.1; 확인치 457.0; ^{1}H NMR (400MHz, 클로로폼-*d*) δ = 7.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.77 (m, 1H), 4.55 - 4.66 (m, 3H), 3.70 - 3.79 (m, 4H), 3.42 - 3.32 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1438] **실시예 474. 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[2-(트라이플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-일]에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

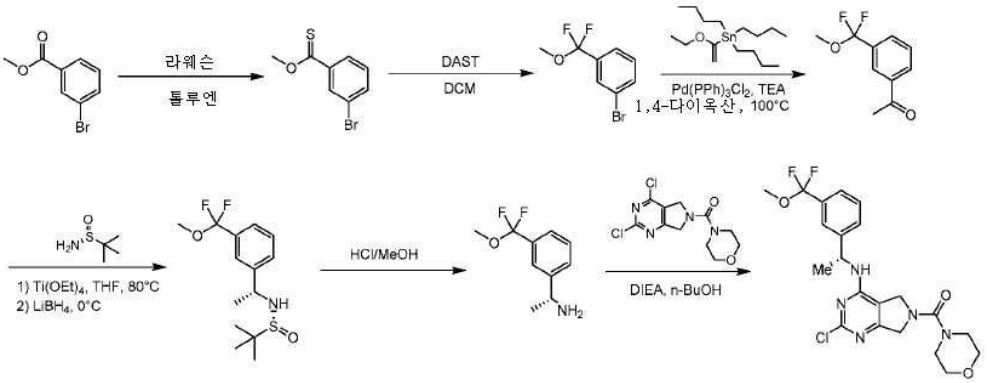


[1439]

[1440] 단계 1.

[1441] *n*-BuOH(4㎖) 중 (1*R*)-1-[2-(트라이플루오로메틸)티아졸-5-일]에탄아민(120mg, 611.64 μmol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(185.41mg, 611.64 μmol) 및 DIEA(395.25mg, 3.06 mmol, 532.69㎕)의 혼합물에 탈기시키고, 이어서, N_2 하에 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[2-(트라이플루오로메틸)티아졸-5-일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(5.8mg, 2.05% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{19}ClF_3N_6O_2S$ [M + H] 계산치: 463.09; 확인치 462.8; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.96 (s, 1 H) 5.76 (q, *J* = 7.00 Hz, 1 H), 4.55 - 4.63 (m, 4 H), 3.78 - 3.65 (m, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1442] **실시예 475. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-{3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐}에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1443]

[1444] 단계 1.

[1445] 톨루엔(10㎖) 중 메틸 3-브로모벤조에이트(10g, 46.50 mmol)의 용액에 2,4-비스(4-메톡시페닐)-2,4-다이티옥소-1,3,2,4다이티아다이포스페탄(20.69g, 51.15 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 O-메틸 3-브로모벤젠카보티오에이트(4g, 37.22% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.29 (t, J = 1.76, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.34 (t, J = 7.94, 1 H) 4.27 - 4.33 (m, 3 H).

[1446] 단계 2.

[1447] DCM(14㎖) 중 O-메틸 3-브로모벤젠카보티오에이트(3g, 12.98 mmol)의 용액에 DAST(6.28g, 38.94 mmol, 5.15㎖) 및 NBS(5.54g, 31.15 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 수성 중탄산염에 부었다. 수성 상을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-브로모-3-[다이플루오로(메톡시)메틸]벤젠(2.5g, 81.25% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.71 (s, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 1 H) 7.54 - 7.57 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H).

[1448] 단계 3.

[1449] 다이옥산(10㎖) 중 1-브로모-3-[다이플루오로(메톡시)메틸]벤젠(1g, 4.22 mmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(2.29g, 6.33 mmol, 2.14㎖)의 혼합물에 TEA(1.07g, 10.55 mmol, 1.47㎖) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(296.11㎎, 421.87 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 N_2를 살포하고, 이어서, N_2 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 그 후 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 수성 HCl(5㎖, 1M)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 세척하고, 얻어진 유기층을 수성 KF(20㎖, 5g KF)에 붓고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에탄온(530㎎, 62.8% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 8.11 - 8.13 (d, J = 8, 1 H) 7.81 - 7.83 (d, J = 7.2, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, J = 8, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H).

[1450] 단계 4.

[1451] THF(5㎖) 중 1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에탄온(530㎎, 2.65 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(481.34㎎, 3.97 mmol)의 용액에 테트라에톡시티타늄(3.02g, 13.24 mmol, 2.75㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각 후 $LiBH_4$(63.43㎎, 2.91 mmol) 및 MeOH(84.83㎎, 2.65 mmol, 107.13 ㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1R)-1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에틸]-2-메틸-

프로판-2-설핀아마이드(640mg, 60.95% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.67 (s, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 4.55 (q, *J*=6.72, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 1.48 - 1.62 (m, 3 H) 1.18 - 1.34 (m, 9 H).

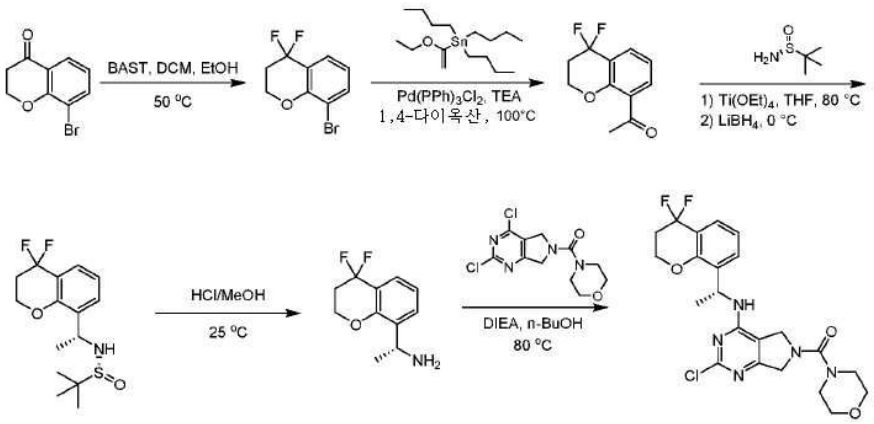
[1452] 단계 5.

[1453] 다이옥산(2mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(200mg, 654.92 μmol)의 용액에 HCl/다이옥산(4M, 327.46μℓ)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에탄아민(131.78mg, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{14}F_2NO$ [M+H] 계산치: 202.1; 확인치 202.2.

[1454] 단계 6.

[1455] *n*-BuOH(2mℓ) 중 (1*R*)-1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에탄아민(131mg, 651.05 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(197.36mg, 651.05 μmol)의 용액에 DIEA(252.43mg, 1.95 mmol, 340.20μℓ)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(메톡시)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(30 mg, 9.61% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 468.2; 확인치 468.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d6) δ ppm 7.64 (s, 1 H) 7.51 - 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.45 - 7.47 (d, 1 H) 7.38 - 7.42 (t, *J* =8 Hz, 1 H) 5.38 - 5.42 (m, 1 H) 4.54 - 4.59 (m, 4 H) 3.69-3.72 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 3.30 - 3.34 (m, 4 H) 1.56 (d, *J* = 7.2, 3 H).

[1456] **실시예 476. 2-클로로-N-[1-(4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로-2H-1-벤조피란-8-일)에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1457]

[1458] 단계 1.

[1459] DCM(5mℓ) 및 EtOH(0.1mℓ) 중 8-브로모크로만-4-온(1g, 4.40 mmol)의 용액에 BAST(9.74g, 44.04 mmol, 9.65mℓ)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 36시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 수성 $NaHCO_3$를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 8-브로모-4,4-다이플루오로-크로만(0.6g, 54.70% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 6.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 4.49 - 4.39 (m, 2 H) 2.60 - 2.43 (m, 2 H).

[1460] 단계 2.

[1461] 다이옥산(10mℓ) 중 8-브로모-4,4-다이플루오로-크로만(600mg, 2.41 mmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.31g, 3.61 mmol, 1.22mℓ)의 혼합물에 TEA(609.45mg, 6.02 mmol, 838.31μℓ) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(169.10mg, 240.91 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar로 퍼지시키고, 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 2M

HCl을 pH 대략 2까지 적가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 KF(30㎖, 약 10g KF)에 붓고 20분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 클로마토그래피(SiO_2, 석유 에터: 에틸 아세테이트 = 1:0 내지 5:1)에 의해 정제시켜 1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에탄온(460mg, 89.98% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.81 - 7.75 (m, 2 H) 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 4.52 - 4.46 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.58 - 2.50 (m, 2 H).

[1462] 단계 3.

[1463] THF(5㎖) 중 1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에탄온(460mg, 2.17 mmol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(525.49mg, 4.34 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(1.98g, 8.67 mmol, 1.80㎖)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각 후 MeOH(69.46mg, 2.17 mmol, 87.73㎕)에 이어서, $LiBH_4$(51.95mg, 2.38 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(480mg, 69.76% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.49 (t, *J* = 9.2 Hz, 2 H) 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 4.77 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H) 4.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H) 2.43 - 2.56 (m, 2 H) 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.21 (s, 9 H).

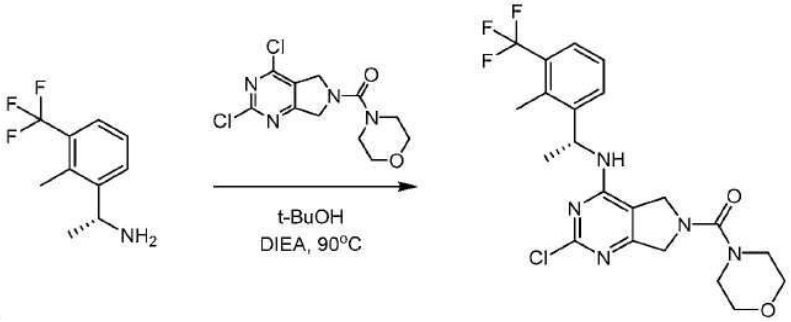
[1464] 단계 4.

[1465] HCl/MeOH(4M, 5㎖) 중 N-[1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(200.00mg, 630.13 μmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에탄아민 하이드로클로라이드(150mg, 95.34% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}F_2NO$ [M + H] 계산치: 214.1; 확인치 214.2.

[1466] 단계 5.

[1467] *n*-BuOH(1.5㎖) 중 1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에탄아민 하이드로클로라이드(150mg, 600.76 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(182.12mg, 600.76 μmol)의 용액에 DIEA(388.21mg, 3.00 mmol, 523.19㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-(4,4-다이플루오로크로만-8-일)에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(99.1mg, 34.18% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}ClF_2N_5O_3$ [M + H] 계산치: 480.2; 확인치 480.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 5.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 4.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H) 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H) 3.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 3.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 2.56 - 2.46 (m, 2 H) 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

[1468] **실시예 477. 2-클로로-N-[(1R)-1-[2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

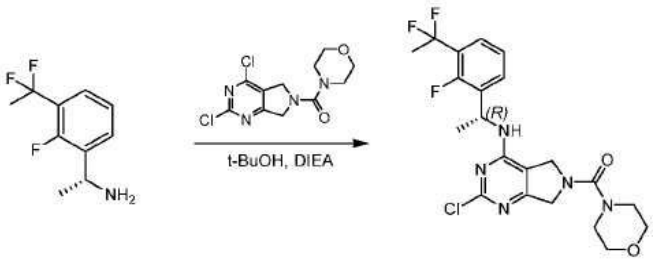


[1469]

[1470] 단계 1.

[1471] *t*-BuOH(2.1mℓ) 중 (1*R*)-1-[2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄아민(70mg, 344.48 μmol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(114.87mg, 378.93 μmol) 및 DIEA(222.61mg, 1.72 mmol, 300.01㎕)의 혼합물에 N_2를 살포하고, 90℃에서 15시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[2-메틸-3-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(29mg, 17.72% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{24}ClF_3N_5O_2$ [M + H] 계산치: 470.15; 확인치 470.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 5.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 4H), 3.35 - 3.34 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

[1472] **실시예 478. 2-클로로-N-[(1R)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

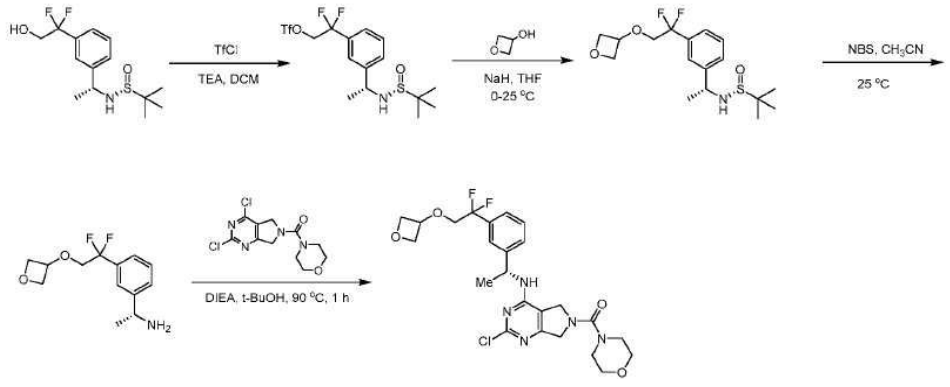


[1473]

[1474] 단계 1.

[1475] *t*-BuOH(2mℓ) 중 (1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민(90mg, 442.90 μmol)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d] 피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(134.26mg, 442.90 μmol) 및 DIEA(171.73mg, 1.33 mmol, 231.44㎕)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(70.92mg, 149.03 μmol, 33.65% 수율, 98.74% 순도)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{24}ClF_3N_5O_2$ [M + H] 계산치: 470.2; 확인치 470.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.34-3.38 (m, 4H), 1.99 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1476] **실시예 479. 2-클로로-N-[(1R)-1-{3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸]페닐}에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1477]

[1478] 단계 1.

[1479] DCM(120mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸) 페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드

(12.08g, 39.56 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설포닐 클로라이드(10g, 59.34 mmol, 6.29㎖) 및 Et_3N(16.01g, 158.24 mmol, 22.02㎖)을 -60℃에서 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 염화암모늄을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]트라이플루오로메탄설포네이트(10g, 57.79% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{21}F_5NO_4S_2$ [M + H] 계산치: 438.1; 확인치 438.0.

[1480] 단계 2.

[1481] THF(5㎖) 중 옥세탄-3-올(677.37mg, 9.14 mmol)의 용액에 NaH(109.72mg, 2.74 mmol, 광유 중 60 중량%)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반 후 [2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸] 트라이플루오로메탄설포네이트(0.4g, 914.40 μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(100mg, 30.26% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{17}H_{26}F_2NO_3S$ [M + H] 계산치: 362.2; 확인치 362.1.

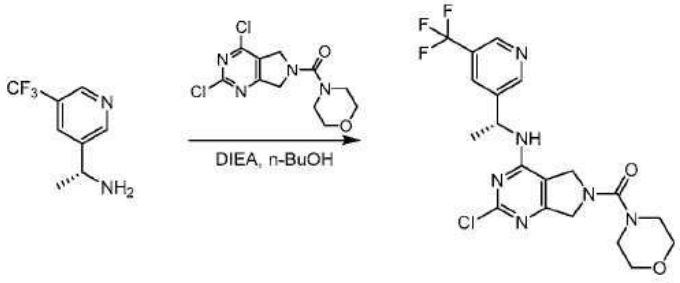
[1482] 단계 3.

[1483] MeCN(3㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시) 에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(70mg, 193.67 μmol, 1 eq)의 용액에 NBS(34.47mg, 193.67 μmol) 및 이 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 수성 Na_2SO_3에 붓고, 15분 동안 교반하고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-[3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸]페닐]에탄아민(49mg, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{18}F_2NO_2$ [M + H] 계산치: 258.1; 확인치 258.1.

[1484] 단계 4.

[1485] *t*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸]페닐]에탄아민(49mg, 190.46 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(57.74mg, 190.46 μmol)의 용액에 DIEA(49.23mg, 380.91 μmol, 66.35㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[1,1-다이플루오로-2-(옥세탄-3-일옥시)에틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(28mg, 27.15% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}ClF_2N_5O_4$ [M + H] 계산치: 524.2; 확인치 524.2; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ = 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.39- 7.46 (m, 2H), 5.37 - 5.45 (m, 1H), 4.67 - 4.88(m, 5H), 4.62 - 4.66 (m, 2H), 4.46 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.45 (m, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 2H), 3.70 - 3.73 (m, 4H), 3.33 - 3.36 (m, 4H), 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3H)

[1486] **실시예 480. 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1R)-1-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



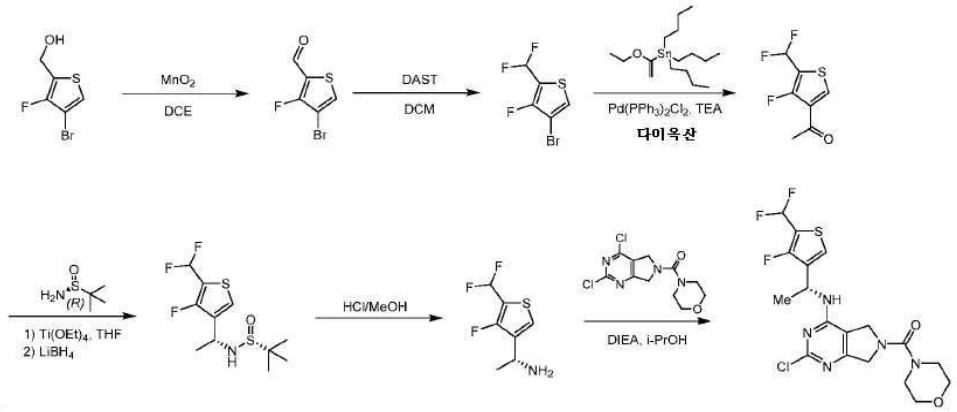
[1487]

[1488] 단계 1.

[1489] *n*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]에탄아민 하이드로클로라이드(115mg, 507.44 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(153.83mg, 507.44 μmol)의 용액에 DIEA(131.17mg, 1.01 mmol, 176.77㎕)를 첨가하고, 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실

온까지 냉각 후 이 반응 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[5-(트라이플루오로메틸)-3-피리딜]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(23.5mg, 10.08% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O_2$ [M + H] 계산치: 457.1; 확인치 457.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.87 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 5.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 3.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 3.36 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

[1490] **실시예 481. 2-클로로-N-[(1R)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로티오펜-3-일]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1491]

[1492] 단계 1.

[1493] DCE(70㎖) 중 (4-브로모-3-플루오로-2-티엔일) 메탄올(1.6g, 7.58 mmol)의 용액에 MnO_2(3.30g, 37.91 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 4-브로모-3-플루오로-티오펜-2-카브알데하이드(1.4g, 88.34% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ = 10.04 (m, 1H), 7.63 (m, 1H).

[1494] 단계 2.

[1495] DCM(14㎖) 중 4-브로모-3-플루오로티오펜-2-카브알데하이드(1.4g, 6.70 mmol)의 혼합물에 DAST(2.70g, 16.74 mmol, 2.21㎖)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-브로모-2-(다이플루오로메틸)-3-플루오로티오펜(850mg, 54.93% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ = 7.34 - 7.39 (m, 1H), 6.77 - 7.08 (m, 1H).

[1496] 단계 3.

[1497] 다이옥산(9㎖) 중 4-브로모-2-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-티오펜(850mg, 3.68 mmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.99g, 5.52 mmol, 1.86㎖)의 혼합물에 TEA(930.72mg, 9.20 mmol, 1.28㎖) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(258.24mg, 367.91 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 N_2를 살포하고 이어서, N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 수성 HCl을 사용해서 pH를 pH = 2로 조절하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 여과 후 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 수성 KF(30㎖, 약 3g KF)에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에탄온(630mg, 88.19% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ = 8.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.78 - 7.13 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).

[1498] 단계 4.

[1499] THF(6㎖) 중 1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에탄온(600mg, 3.09 mmol), (*R*)-2-메틸프로판-2-설

핀아마이드(561.77㎎, 4.64 ㎜ol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(2.11g, 9.27 ㎜ol, 1.92㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 이어서, 0℃까지 냉각시키고, $LiBH_4$(87.51㎎, 4.02 ㎜ol)를 첨가하였다. 30분 후에, 반응물을 빙수에 붓고, 얻어진 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(520㎎, 56.21% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ = 7.32 (d, *J* = 4.6, 1H), 6.77-7.05 (m, 1H), 4.58 (m,1H), 3.45 (d, *J* = 4.4, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8, 3H), 1.23 (s, 9H).

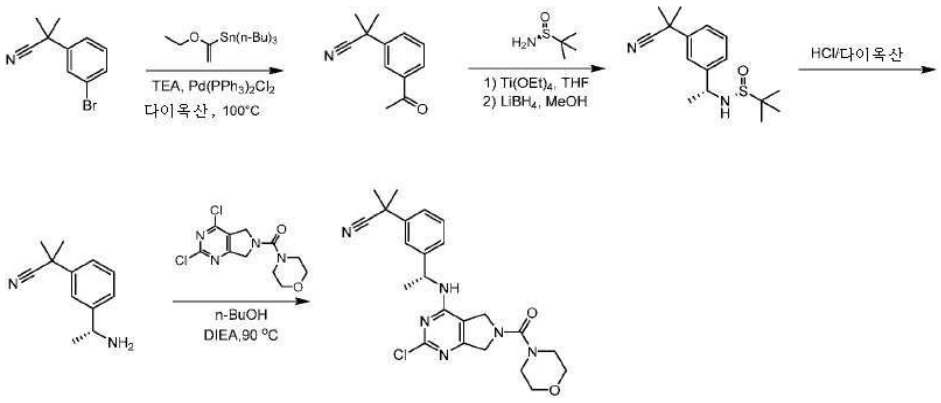
[1500] 단계 5.

[1501] MeOH(2㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(200㎎, 668.06 μ㏖)의 혼합물에 HCl/MeOH(4M, 668.06㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 MeOH(2㎖)에 용해시켰다. MeOH/NaOH를 첨가하여 이 혼합물의 pH를 8로 조절하였다. 얻어진 잔사를 DCM/MeOH = 10/1과 배산시키고, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에탄아민(120㎎, 92.02% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_7H_9F_3NS$ [M + H] 계산치: 196.1 확인치: 196.1.

[1502] 단계 6.

[1503] *t*-BuOH(3㎖) 중 (1*R*)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에탄아민(120㎎, 614.74 μ㏖)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d] 피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(186.35㎎, 614.74 μ㏖) 및 DIEA(238.35㎎, 1.84 ㎜ol, 321.23㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[5-(다이플루오로메틸)-4-플루오로-3-티엔일]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(58.6㎎, 20.62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{20}ClF_3N_5O_2S$ [M + H] 계산치: 462.1 확인치: 462.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.50 (d, *J* = 4.4, 1H), 6.86 - 7.23 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.57-4.63 (m, 4H), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 7.2, 3H).

[1504] **실시예 482. 2-{3-[(1R)-1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노}에틸]페닐}-2-메틸프로판나이트릴의 합성**



[1505]

[1506] 단계 1.

[1507] 다이옥산(20㎖) 중 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-프로판나이트릴(2g, 8.92 ㎜ol)의 혼합물에 TEA(2.26g, 22.31 ㎜ol, 3.11㎖) 및 트라이부틸 (1-에톡시비닐) 스탄난(3.87g, 10.71 ㎜ol, 3.61㎖) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(626.42㎎, 892.47 μ㏖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 아르곤 하에 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액에 1M HCl(20㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 수성 KF를 첨가하고, 이 반응물을 0.5시간 동안 교반하였다. EtOAc로 추출 후, 합한 유기 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(3-아세틸페닐)-2-메틸-프로판나이트릴(1.4g, 83.78% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.06 (d, *J* =

1.6 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 1.74 - 1.82 (s, 6 H).

[1508] 단계 2.

[1509] THF(15㎖) 중 2-(3-아세틸페닐)-2-메틸-프로판나이트릴(900㎎, 4.81 ㎜ol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(640.84㎎, 5.29 ㎜ol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(2.19g, 9.61 ㎜ol, 1.99㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 (NZ)-N-[1-[3-(1-사이아노-1-메틸-에틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(1.40g, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다. MeOH(15㎖) 중 (NZ)-N-[1-[3-(1-사이아노-1-메틸-에틸)페닐]에틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(1.4g, 4.82 ㎜ol)의 혼합물에 $LiBH_4$(210.02㎎, 9.64 ㎜ol)를 N_2 하에 -30℃에서 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. H_2O(20㎖)를 첨가하기 전에, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(1-사이아노-1-메틸-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(550㎎, 39.02% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.40 (s, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 4.54 (qd, *J* =6.62, 3.00 Hz, 1 H) 3.27 (br d, *J* =2.08 Hz, 1 H) 1.66 (d, *J*=0.98 Hz, 6 H) 1.47 (d, *J*=6.60 Hz, 3 H) 1.07 - 1.22 (m, 9 H).

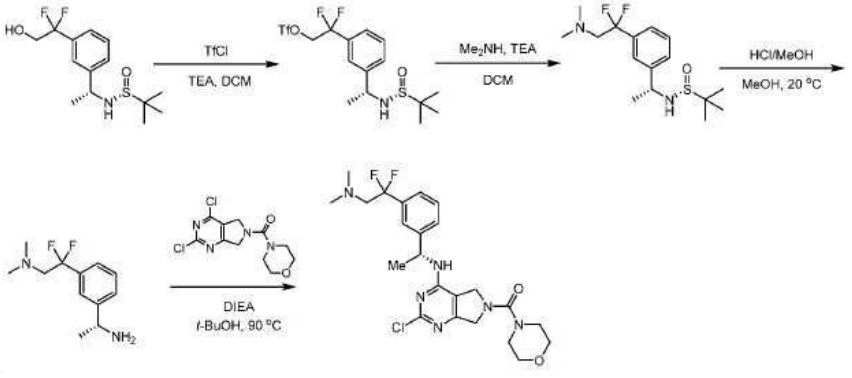
[1510] 단계 3.

[1511] HCl/다이옥산(4M, 1.45㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1-사이아노-1-메틸-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(170㎎, 581.32 μ㏖)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2-메틸-프로판나이트릴 하이드로클로라이드(130㎎, 99.51% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.66 (br s, 3 H) 7.63 (s, 1 H) 7.49 (br d, *J* = 7.03 Hz, 1 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 4.45 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 1.72 (d, *J* = 10.85 Hz, 6 H) 1.42 (s, 3 H).

[1512] 단계 4.

[1513] *t*-BuOH(2㎖) 중 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2-메틸-프로판나이트릴 하이드로클로라이드(130㎎, 578.47 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(157.82㎎, 520.63 μ㏖)의 혼합물에 DIEA(373.82㎎, 2.89 ㎜ol, 503.80㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-2-메틸-프로판나이트릴(67.31㎎, 23.68% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{28}ClN_6O_2$ [M+H] 계산치: 455.2; 확인치 455.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.59 (s, 1 H) 7.39 (s, 3 H) 5.43 (d, *J* = 5.07 Hz, 1 H) 4.63 (s, 4 H) 3.72 (s, 4 H) 3.36 (s, 4 H) 1.73 (d, *J* = 1.54 Hz, 6 H) 1.62 (d, *J* = 4.85 Hz, 3 H)

[1514] **실시예 483. 2-클로로-N-[(1R)-1-{3-[2-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로에틸]페닐}에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1515]

[1516] 단계 1.

[1517] DCM(20㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸) 페닐]에틸]-2-메틸 -프로판-2-설핀아마이드(2.00g, 6.55 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설포닐 클로라이드(1.66g, 9.82 mmol, 1.04㎖) 및 Et_3N(2.65g, 26.20 mmol, 3.65㎖)을 -78℃에서 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 반응중지시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 [2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐] 아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]트라이플루오로메탄설포네이트(2g, 69.81% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{21}F_5NO_4S_2$ [M + H] 계산치: 438.2; 확인치 438.0.

[1518] 단계 2.

[1519] DCM(20㎖) 중 [2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]트라이플루오로메탄설포네이트(2.00g, 4.57 mmol)의 용액에 Me_2NH(4M, 3.43㎖) 및 TEA(1.85g, 18.29 mmol, 2.55㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 반응중지시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(1.3g, 76.98% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{27}F_2N_2OS$ [M + H] 계산치: 333.2; 확인치 333.1.

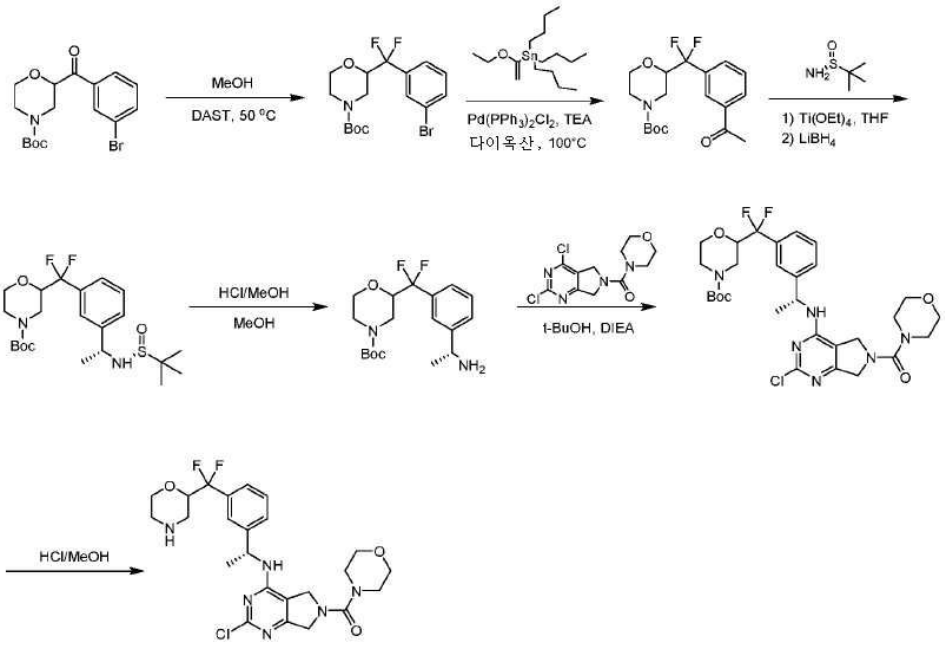
[1520] 단계 3.

[1521] MeOH(5㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-에틸] 페닐] 에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(500.00mg, 1.50 mmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 1.50㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 MTBE 및 아세토나이트릴과 배산시켰다. 고체를 MeOH(2㎖)에 용해시키고, MeOH/NaOH 용액을 pH = 8까지 첨가하였다. 여과 후 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 DCM: MeOH = 10:1에 이어서, 아세토나이트릴과 배산시켰다. 여과 후 여과 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸-에탄아민(0.3g, 87.38% 수율)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{19}F_2N_2$ [M + H] 계산치: 229.1; 확인치 229.4.

[1522] 단계 4.

[1523] *t*-BuOH(2㎖) 중 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-N,N-다이메틸-에탄아민(100mg, 438.06 μmol)의 용액에 DIEA(169.85mg, 1.31 mmol, 228.90㎕) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(132.79mg, 438.06 μmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[2-(다이메틸아미노)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(35mg, 15.82% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_2$ [M + H] 계산치: 495.2; 확인치 495.1 ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 5.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.64 (m, 4H), 3.70 - 3.74 (m, 4H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 2.98 (t, *J* = 15.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1524] **실시예 484. 2-클로로-N-[(1R)-1-{3-[다이플루오로(모르폴린-2-일)메틸]페닐}에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1525]

[1526] 단계 1.

[1527] DAST(5㎖) 중 *tert*-부틸 2-(3-브로모벤조일)모르폴린-4-카복실레이트(1.8g, 4.86 mmol)의 용액에 MeOH(15.58㎎, 486.17 μmol, 19.67㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 빙수에 첨가하였다. 수성 $NaHCO_3$를 pH = 7까지 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-[(3-브로모페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4- 카복실레이트(1.1g, 57.68% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (클로로폼-*d*, 400MHz) δ ppm = 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 7.4, 1H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1528] 단계 2.

[1529] 다이옥산(10㎖) 중 *tert*-부틸 2-[(3-브로모페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(1.1g, 2.80 mmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.52g, 4.21 mmol, 1.42㎖)의 혼합물에 TEA(709.45㎎, 7.01 mmol, 975.86㎕) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(196.84㎎, 280.44 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2로 퍼지시키고, 이어서, N_2 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물에 수성 HCl(15㎖, 0.8 M)을 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다(pH = 2). 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 수성 KF(30㎖, 약 3g KF)에 붓고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-[(3-아세틸페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(835㎎, 83.78% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{24}F_2NO_4$ [M + H] 계산치: 356.2; 확인치 356.4.

[1530] 단계 3.

[1531] THF(9㎖) 중 *tert*-부틸 2-[(3-아세틸페닐)-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(835㎎, 2.35 mmol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(711.94㎎, 5.87 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(2.68g, 11.75 mmol, 2.44㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각 후 $LiBH_4$(66.54㎎, 3.05 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 빙수에 붓고, 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(570㎎, 52.67% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{35}F_2N_2O_4S$ [M + H] 계산치: 461.2; 확인치 461.1;

[1532] 단계 4.

[1533] MeOH(6㎖) 중 *tert*-부틸 2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(570㎎, 1.24 ㎜ol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 618.79㎕)를 25℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 MeOH(5㎖)에 용해시켰다. 이어서, pH = 8까지 MeOH/NaOH 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 DCM: MeOH = 10/1과 배산시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 *tert*-부틸 2-[[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(520㎎, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{27}F_2N_2O_3$ [M + H] 계산치: 357.2; 확인치 357.1.

[1534] 단계 5.

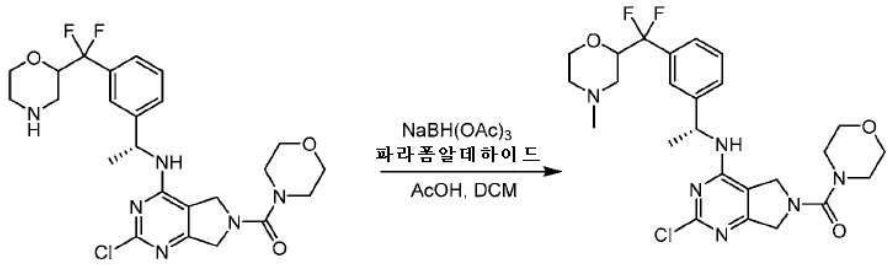
[1535] *t*-BuOH(5㎖) 중 *tert*-부틸 2-[[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(470㎎, 1.32 ㎜ol)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(399.76㎎, 1.32 ㎜ol) 및 DIEA(511.31㎎, 3.96 ㎜ol, 689.09㎕)를 첨가하였다 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 반응물을 15㎖의 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-[[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(570㎎, 65.83% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{29}H_{38}ClF_2N_6O_5$ [M + H] 계산치: 623.3; 확인치 623.1.

[1536] 단계 6.

[1537] HCl/MeOH(5㎖) 중 *tert*-부틸 2-[[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7- 다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-다이플루오로-메틸]모르폴린-4-카복실레이트(470㎎, 754.31 μ㏖)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 MeOH에 용해시켰다. 얻어진 혼합물에 pH = 8까지 MeOH/NaOH 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 조질의 잔사를 DCM/MeOH = 10/1과 배산시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(모르폴린-2-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(230.3㎎, 57.10% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M + H] 계산치: 523.2; 확인치 523.2; ^{1}H NMR (메탄올-d_4, 400㎒) δ ppm = 7.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.77-3.93 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1538] **실시예 485.**

2-클로로-N-[(1R)-1-{3-[다이플루오로(4-메틸모르폴린-2-일)메틸]페닐}에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성



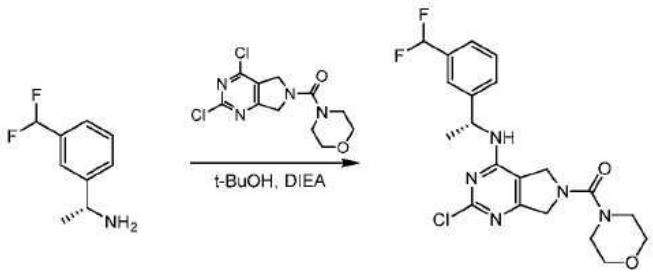
[1539]

[1540] 단계 1.

[1541] AcOH(1.2㎖) 및 DCM(3㎖) 중 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로(모르폴린-2-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(100㎎, 191.21 μ㏖)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(101.32㎎, 478.04 μ㏖) 및 파라폼알데하이드(100㎎)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동

안 교반하였다. 이 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[다이플루오로-(4-메틸모르폴린-2-일)메틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(8.3mg, 7.68% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{32}ClF_2N_6O_3$ [M + H] 계산치: 537.2; 확인치 537.3; ^{1}H NMR (메탄올-d_4, 400MHz): δ = 7.50-7.55 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 5.33-5.45 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 4H), 2.82 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.26 (d, *J*=3.9 Hz, 3H), 1.89-2.11 (m, 2H), 1.59 (d, *J*=7.2 Hz, 3H).

[1542] **실시예 486. 2-클로로-N-[(1R)-1-[3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

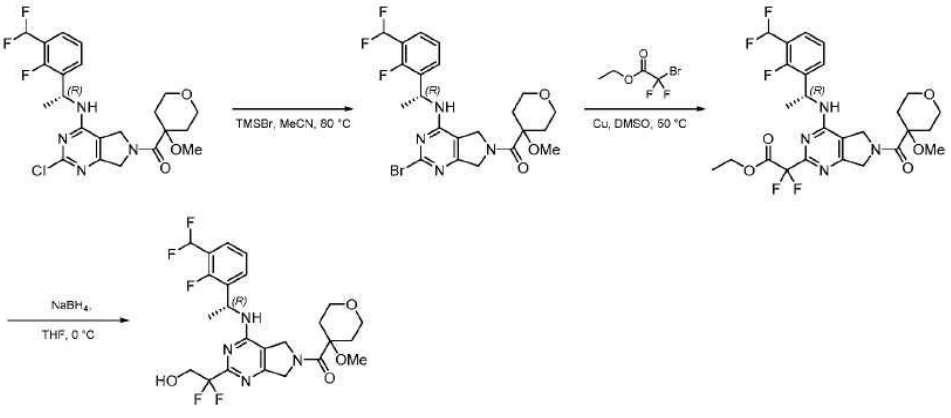


[1543]

[1544] 단계 1.

[1545] *t*-BuOH(1mℓ) 중 (1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄아민 하이드로클로라이드(150mg, 722.38 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(218.98mg, 722.38 μmol)의 혼합물에 DIEA(280.09mg, 2.17 mmol, 377.48㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(52.26mg, 16.52% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_2N_5O_2$ [M+H] 계산치: 438.1; 확인치 438.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.39 - 7.59 (m, 4 H) 6.65 (t, J = 56.8, 1 H) 5.39 - 5.54 (m, 1 H) 5.08 (d, *J* = 6.48 Hz, 1 H) 4.48 - 4.70 (m, 4 H) 3.61 - 3.81 (m, 4 H) 3.22 - 3.42 (m, 4 H) 1.63 (d, *J* = 6.97 Hz, 4 H).

[1546] **실시예 487. (*R*)-(2-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-4-((1-(3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸)아미노)-5,7-다이하이드로-6H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)(4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄온의 합성**



[1547]

[1548] 단계 1.

[1549] 무수 ACN(7.5mℓ) 중 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시-옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 2.1 mmol)의 용액에, 트라이메틸브로모실란(820㎕, 6.3 m

mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 2-브로모-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(840mg, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z: $C_{22}H_{23}BrF_3N_4O_3$ [M-H 계산치: 527.10; 확인치: 527.79.

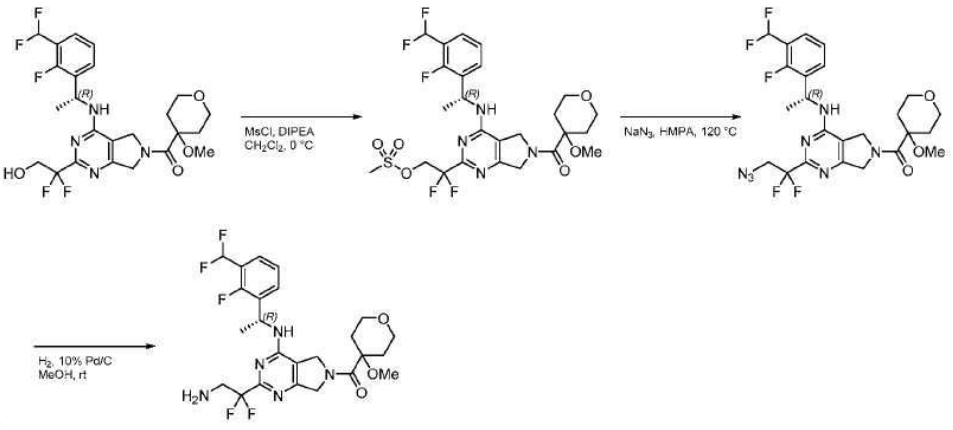
[1550] 단계 2.

[1551] DMSO(3.8mℓ) 중 에틸 브로모다이플루오로아세테이트(390㎕, 3.07 mmol)의 용액에, 구리(195mg, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 2-브로모-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시-옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(650mg, 1.23 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙수로 반응중지시키고, 여과시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로-[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(620mg, 88% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{26}H_{30}F_5N_4O_5$ [M+H] 계산치: 573.21; 확인치: 573.35.

[1552] 단계 3.

[1553] 0℃에서 무수 THF(28mℓ) 중 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시-옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(565mg, 0.99 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(112mg, 2.96 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시키고, 이어서, 포화 NH_4Cl 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(477 mg; 91% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{28}F_5N_4O_4$ [M+H] 계산치: 531.20; 확인치: 531.15. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 7.42 - 7.00 (m, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 2H), 4.04 - 3.49 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.53 (dd, *J* = 7.1, 4.3 Hz, 3H).

[1554] **실시예 488. 2-(2-아미노-1,1-다이플루오로에틸)-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1555]

[1556] 단계 1.

[1557] DCM(7.7mℓ) 중 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(220mg, 0.41 mmol) 및 DIPEA(87㎕, 0.50 mmol)의 교반된 용액에, 메탄설포닐 클로라이드(35㎕, 0.46 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안

교반하였다. 반응물을 이어서, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 이어서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로에틸 메탄설포네이트(280mg, 정량적)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{30}F_5N_4O_6S$ 정확한 질량에 대한 [M+H] 계산치: 609.17; 확인치: 609.05.

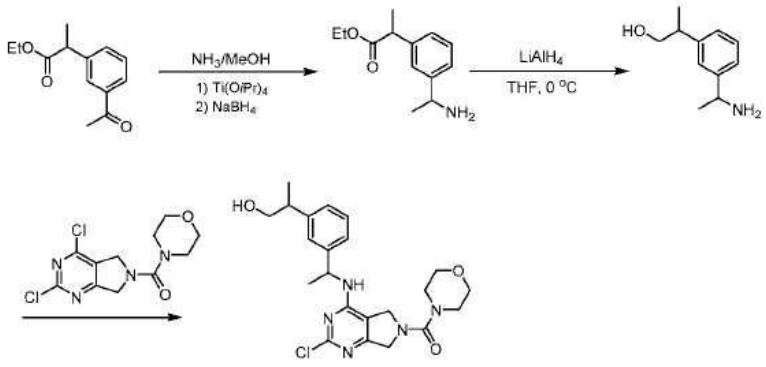
[1558] 단계 2.

[1559] HMPA(6.7mℓ) 중 2-(4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)-2,2-다이플루오로에틸 메탄설포네이트(192mg, 0.32 mmol)의 교반된 용액에, 아자이드화나트륨(103mg, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 120℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 물로 반응중지시키고, 다이에틸 에터로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-아자이도-1,1-다이플루오로에틸)-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(118mg, 67% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{27}F_5N_7O_3$ [M+H] 계산치: 556.20; 확인치: 556.15.

[1560] 단계 3.

[1561] MeOH(5.3mℓ) 중 2-(2-아자이도-1,1-다이플루오로에틸)-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(105mg, 0.19 mmol)의 용액에, 탄소 상의 10% 팔라듐(42mg)을 첨가하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 수소(4×)로 재충전시키고, 2시간에 걸쳐서 교반하고, 이어서, Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올, 아세톤 및 DCM으로 세척하였다. 여과액을 분취 HPLC에 의해 정제시켜 2-(2-아미노-1,1-다이플루오로에틸)-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(32.9mg, 33% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}F_5N_5O_3$ [M+H] 계산치: 530.21; 확인치: 529.81; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 - 8.20 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 3.77 - 3.53 (m, 4H), 3.25 - 2.98 (m, 5H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.53 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 3H), 1.39 (s, 2H).

[1562] **실시예 500. 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]프로판-1-올의 합성**



[1563]

[1564] 단계 1.

[1565] 실온에서 에틸 2-(3-아세틸페닐)프로파노에이트(400mg, 1.82 mmol)와 MeOH 중 2M NH_3(4.6mℓ, 9.2 mmol)의 혼합물에 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드(1.1mℓ, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, $NaBH_4$(240mg, 6.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 H_2O를 첨가하고, 이어서, Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc 및 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 이어서, EtOAc로 희석시키고, H_2O 및 염수로 세

척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc(×4)로 추출하고, 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 에틸 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로파노에이트(360㎎, 90% 수율)를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.33 - 7.03 (m, 4H), 4.15 - 3.89 (m, 3H), 3.73 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

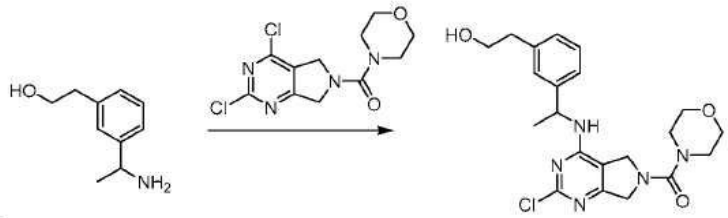
[1566] 단계 2.

[1567] 0℃에서 THF(19㎖) 중 THF 중 2M $LiAlH_4$(1.44㎖, 2.88 ㎜ol)의 혼합물에 THF(9.6㎖) 중 에틸 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로파노에이트(319㎎, 1.44 ㎜ol)의 용액을 5분에 걸쳐서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서, H_2O(114㎕) 및 15% 수성 NaOH(114㎕)로 반응중지시켰다. 10분 동안 교반 후 추가의 분취의 H_2O(228㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 여과시키고, 여과 케이크를 THF로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로판-1-올(240㎎, 93% 수율)을 제공하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 - 6.93 (m, 4H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1568] 단계 3.

[1569] 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]프로판-1-올은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로판-1-올로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여, (227㎎, 53% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}ClN_5O_3$ [M+H] 계산치: 445.19; 확인치 446.04; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H).

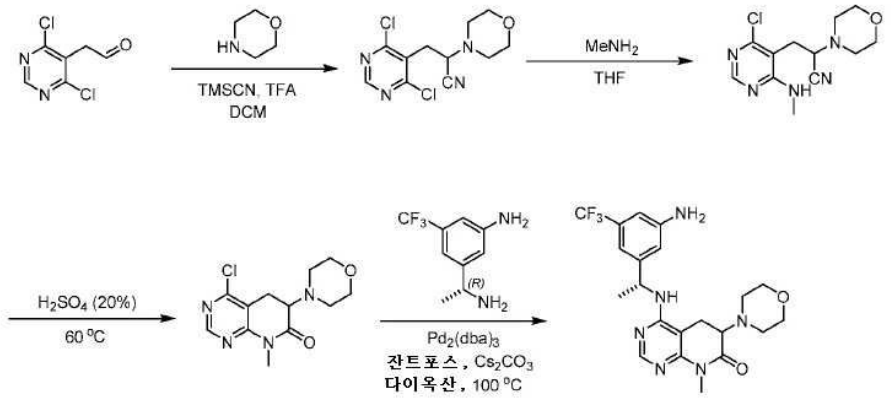
[1570] **실시예 501. 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]에탄-1-올의 합성**

[1571] 

[1572] 단계 1.

[1573] 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]에탄-1-올은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]에탄-1-올로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (226㎎, 46% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClN_5O_3$ [M+H] 계산치: 431.17; 확인치 432.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H), 3.68 - 3.53 (m, 6H), 3.24 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1574] **실시예 502. 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-8-메틸-6-(모르폴린-4-일)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온의 합성**



[1575]

[1576] 단계 1.

[1577] -15℃에서 Ar 분위기 하에 DCM(180mℓ) 중 2-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)아세트알데하이드(6.0g, 31.4 mmol)의 혼합물에 모르폴린(2.9mℓ, 32.9 mmol) 및 TFA(7.2mℓ, 94.2 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 하룻밤 교반하고, 이어서, TMSCN(7.9mℓ, 62.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. H_2O 및 K_2CO_3를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)-2-(모르폴린-4-일)프로판나이트릴(3.7g, 41% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{12}Cl_2N_4O$ [M+H] 계산치: 286.04; 확인치 287.05; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.41 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 2.88 (dt, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 2H), 2.57 (dt, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 2H).

[1578] 단계 2.

[1579] Ar 분위기 하에 THF(123mℓ) 중 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)-2-(모르폴린-4-일)프로판나이트릴(4.10g, 14.3 mmol)의 혼합물에 THF 중 2M $MeNH_2$(17.8mℓ, 35.7 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, H_2O와 EtOAc 간에 분배시켰다. 유기 층을 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 3-[4-클로로-6-(메틸아미노)피리미딘-5-일]-2-(모르폴린-4-일)프로판나이트릴(4.27 gg, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{16}ClN_5O$ [M+H] 계산치: 281.10; 확인치 282.00; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 3.16 (dd, *J* = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 1.99 (s, 1H).

[1580] 단계 3.

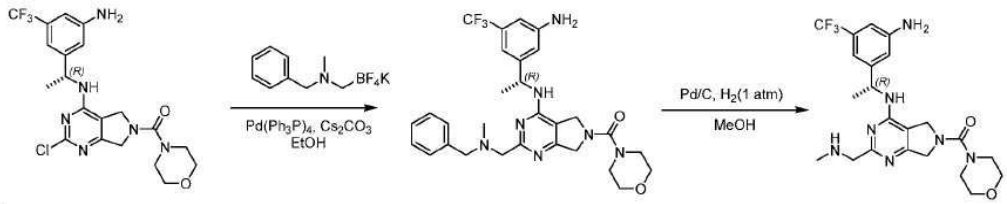
[1581] 3-[4-클로로-6-(메틸아미노)피리미딘-5-일]-2-(모르폴린-4-일)프로판나이트릴(2.0g, 7.1 mmol)과 20% 용액의 H_2SO_4(85mℓ)의 혼합물을 50℃에서 하룻밤, 이어서, 60℃에서 추가로 1일 동안 교반하였다. H_2O 및 $NaHSO_3$를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-클로로-8-메틸-6-(모르폴린-4-일)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(287mg, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{15}ClN_4O_2$ [M+H] 계산치: 282.09; 확인치 283.10; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.65 (s, 1H), 3.69 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 16.9, 7.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H).

[1582] 단계 4.

[1583] 밀봉 튜브에서 1,4-다이옥산(4.8mℓ) 중 4-클로로-8-메틸-6-(모르폴린-4-일)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(159mg, 0.56 mmol) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 HCl염(162mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(458mg, 1.40 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 Ar로 10분 동안 퍼지시키고, 이어서, $Pd_2(dba)_3$(26mg, 0.28 mmol) 및 잔트포스(XantPhos)(33mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열

시키고, 하룻밤 교반하고, 이어서, Celite®를 통해서 여과시키고, 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 4-{[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노}-8-메틸-6-(모르폴린-4-일)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-피리도[2,3-*d*]피리미딘-7-온(102mg, 40% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 450.20; 확인치 451.15; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.57 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.80 (dt, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1584] **실시예 503. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-[(메틸아미노)메틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]-피리미딘-4-아민의 합성**

[1585] 

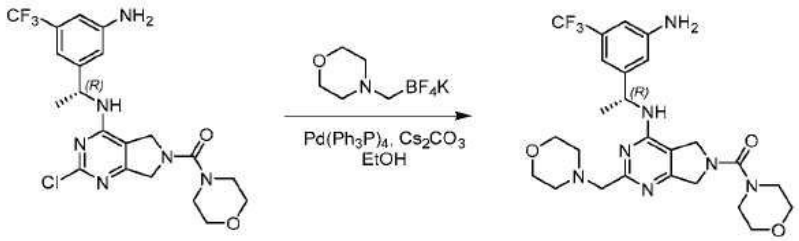
[1586] 단계 1.

[1587] EtOH(21.2mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(600mg, 1.27 mmol), 칼륨 N-벤질-N-메틸-아미노메틸트라이플루오로보레이트(399mg, 1.66 mmol) 및 Cs_2CO_3(623mg, 1.91 mmol)의 혼합물에 Ar로 퍼지시켰다. $Pd(Ph_3P)_4$(147mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 135℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 이어서, EtOAc와 H_2O 간에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(×4)로 추출하고, 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-{[벤질(메틸)아미노]메틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(425mg, 59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{29}H_{34}F_3N_7O_2$ [M+H] 계산치: 569.27; 확인치 570.25; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 5H), 6.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 5.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1588] 단계 2.

[1589] Ar 분위기 하에 MeOH(19.1mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-{[벤질(메틸)-아미노]메틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(425mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 배기시키고, 재충전시켰다(×3). 탄소 상의 Pd(20 중량%, 85mg)를 Ar 분위기 하에 첨가하고, 플라스크를 배기시키고, 이 혼합물을 H_2(벌룬) 분위기 하에 배치하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로-메틸)페닐]에틸]-2-[(메틸아미노)메틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]-피리미딘-4-아민(115mg, 35% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}F_3N_7O_2$ [M+H] 계산치: 479.23; 확인치 480.09; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.68 - 4.40 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1590] **실시예 504. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-[(모르폴린-4-일)-메틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

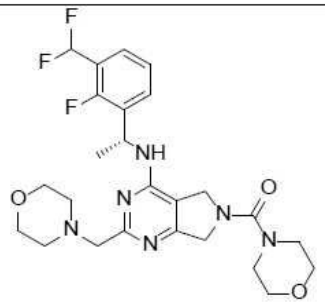


[1591]

[1592] 단계 1.

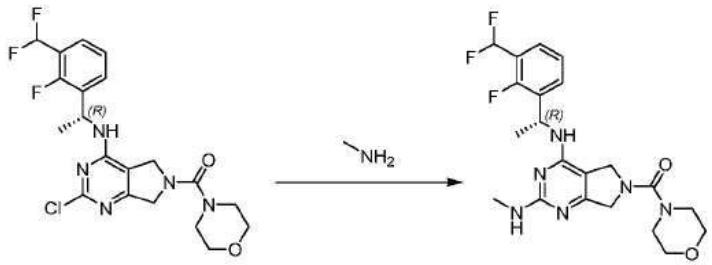
[1593] N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-[(모르폴린-4-일)-메틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 칼륨 N-벤질-N-메틸-아미노메틸트라이플루오로보레이트를 칼륨 (모르폴린-4-일)메틸트라이플루오로보레이트로 치환한 것 이외에는, N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-{[벤질(메틸)아미노]메틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (61mg, 31% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{32}F_3N_7O_3$ [M+H] 계산치: 535.25; 확인치 536.1; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 6.85 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.57 (t, 4H), 3.38 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.41 (dt, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 4H), 1.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1594] 이하의 실시예 539는 실시예 xx와 유사한 방식으로 합성하였다.

실시예 #	구조	확인된 질량
실시예 539.		521.0

[1595]

[1596] **실시예 505. *N*4-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-*N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민의 합성**



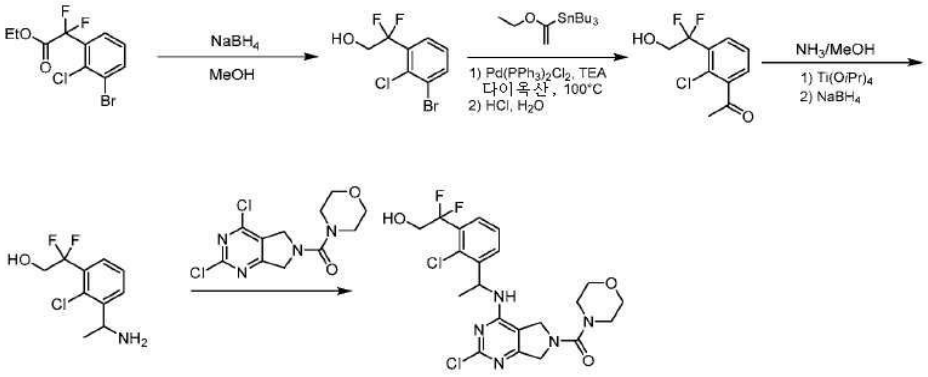
[1597]

[1598] 단계 1.

[1599] *N*4-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-*N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민은, 2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-N-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]-에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민으로 치환한 것 이외에는, *N*2-메틸-6-(모르폴린-4-카보닐)-N*4*-[(1*R*)-1-[3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2,4-다이아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (156mg, 63% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{25}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 450.20; 확인치 450.97; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz,

1H), 7.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 5.54 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (t, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.59 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1600] **실시예 506. 2-[2-클로로-3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]-2,2-다이플루오로-에탄-1-올의 합성**

[1601] 

[1602] 단계 1.

[1603] 0℃에서 MeOH(21.8㎖) 중 에틸 2-(3-브로모-2-클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.06g, 3.38 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$(256mg, 6.76 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 이어서, 수성 NH_4Cl을 첨가하고, 이 혼합물을 Et_2O(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(3-브로모-2-클로로페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(345mg, 38% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 2H).

[1604] 단계 2.

[1605] 압력 튜브에서 1,4-다이옥산(3.9㎖) 중 2-(3-브로모-2-클로로페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(345mg, 1.27 mmol) 및 Et_3N(350㎕, 2.54 mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기시켰다. 트라이부틸(1-에톡시비닐)주석(558㎕, 1.65 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(89mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 하룻밤 교반하였다. 냉각 후, 1M HCl을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서, 수성층과 유기층을 분리시켰다. 유기층에 1M KF 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 격렬하게 교반하고, 이어서, Celite®의 패드를 통해서 여과시켰다. 수성상과 유기상을 분배시키고, 1M KF에 의한 절차를 반복하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[2-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)페닐]에탄-1-온(161mg, 54% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_9ClF_2O_2$ [M+H] 계산치: 234.03; 확인치 234.95; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (td, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

[1606] 단계 3.

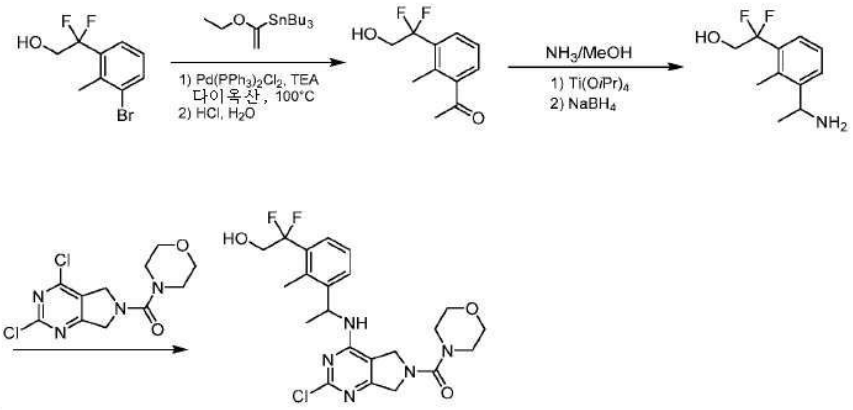
[1607] 2-[3-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올은, 에틸 2-(3-아세틸페닐)프로파노에이트를 1-[2-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)페닐]에탄-1-온으로 치환한 것 이외에는, 에틸 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로파노에이트와 마찬가지 방식으로 합성하여e (123mg, 76% 수율)을 제공하였다.

[1608] 단계 4.

[1609] 2-[2-클로로-3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)페닐]-2,2-다이플루오로-에탄-1-올은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 2-[3-(1-아미노에틸)-2-클로로페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여

(56mg, 32% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{23}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 520.24; 확인치 521.0; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 13.9, 6.7 Hz, 2H), 4.69 - 4.42 (m, 4H), 4.03 (tt, J = 13.7, 6.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1610] **실시예 507. 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)-2-메틸페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올의 합성**



[1611]

[1612] 단계 1.

[1613] 1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]에탄-1-올은, 2-(3-브로모-2-클로로페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올을 2-(3-브로모-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올로 치환한 것 이외에는, 1-[2-클로로-3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)페닐]에탄-1-온과 마찬가지 방식으로 합성하여 (482mg, 56% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.70 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (td, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (t, J = 2.2 Hz, 3H).

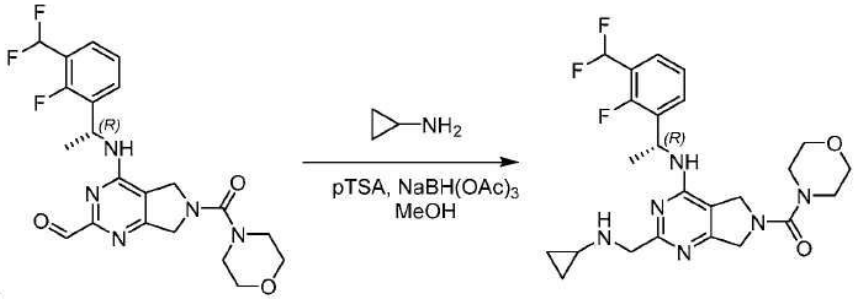
[1614] 단계 2.

[1615] 2-[3-(1-아미노에틸)-2-메틸페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올은, 에틸 2-(3-아세틸페닐)프로파노에이트를 1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)-2-메틸페닐]에탄-1-올로 치환한 것 이외에는, 에틸 2-[3-(1-아미노에틸)페닐]프로파노에이트와 마찬가지 방식으로 합성하여 (211mg, 93% 수율)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1616] 단계 3.

[1617] 2-[3-(1-{[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-일]아미노}에틸)-2-메틸페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 2-[3-(1-아미노에틸)-2-메틸페닐]-2,2-다이플루오로에탄-1-올로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (118mg, 50% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{26}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 481.17; 확인치 481.66; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.61 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 4H), 3.96 (td, J = 13.9, 4.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.68 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.55 - 5.39 (m, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 4H), 3.89 (td, J = 14.7, 6.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1618] **실시예 508. 2-[(사이클로프로필아미노)메틸]-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

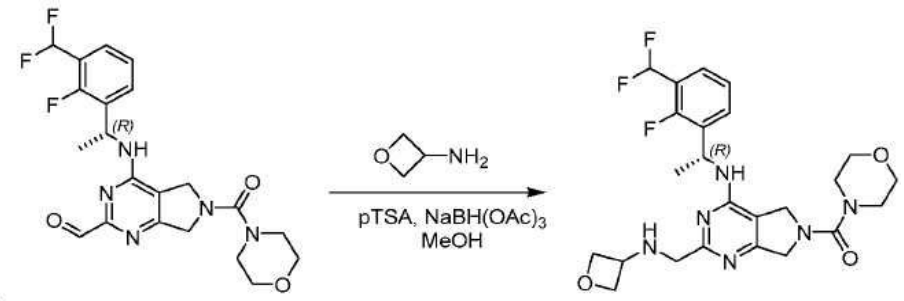


[1619]

[1620] 단계 1.

[1621] 실온에서 MeOH(4㎖) 중 4-({1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}아미노)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카브알데하이드(200㎎, 0.44 ㎜ol)의 혼합물에 사이클로프로필아민(40㎕, 0.58 ㎜ol) 및 pTSA(7.7㎎, 0.04 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서, $NaBH(OAc)_3$(28㎎, 0.44 ㎜ol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 포화 NH_4Cl로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 2-[(사이클로프로필아미노)메틸]-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(41㎎, 19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}F_3N_6O_2$ [M+H] 계산치: 490.23; 확인치 491.01; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.45 (m, 4H), 3.75 - 3.59 (m, 4H), 3.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.45 - 2.35 (s, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.31 - -0.01 (m, 4H); ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.66 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.87 - 3.60 (m, 6H), 3.50 - 3.37 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.46 - 0.25 (m, 4H).

[1622] **실시예 509. N-[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-{[(옥세탄-3-일)아미노]메틸}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



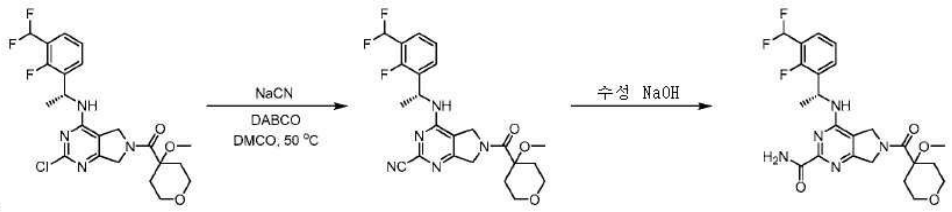
[1623]

[1624] 단계 1.

[1625] N-[(*1R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-2-{[(옥세탄-3-일)아미노]메틸}-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로-[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 사이클로프로필아민을 옥세탄-3-아민 HCl염 및 Et_3N으로 치환한 것 이외에는, 2-[(사이클로프로필아미노)메틸]-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (11㎎, 59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 506.23; 확인치 507.03; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 4H), 4.38 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 18.6, 6.2 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (t, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.26 (t, *J*

= 4.7 Hz, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1626] **실시예 510. 4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카복스아마이드의 합성**

[1627] 

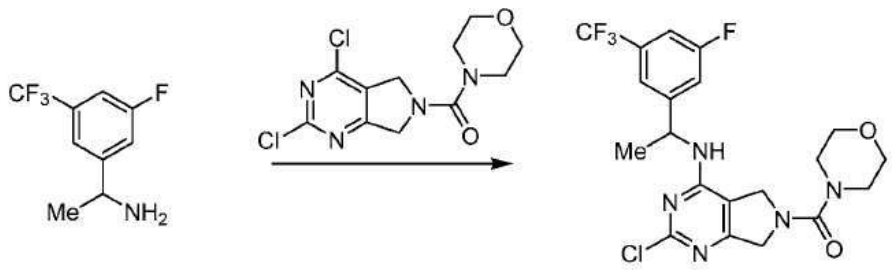
[1628] 단계 1.

[1629] DMSO(6㎖) 및 아이소프로판올(3㎖) 중 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(300mg, 0.62 mmol), 5050(61mg, 1.2 mmol), DABCO(69mg, 0.62 mmol)의 혼합물을 50℃까지 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 용적을 저감시켜 아이소프로판올을 제거하고, 이어서, Et_2O(×3)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-에틸]아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴(330mg, 100% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{24}F_3N_5O_3$ [M+H] 계산치: 475.18; 확인치 476.18; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 - 8.49 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.7, 3.2 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 27.2 Hz, 2H), 4.72 - 4.48 (m, 2H), 3.77 - 3.54 (m, 4H), 3.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.53 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 3H).

[1630] 단계 2.

[1631] THF(6.5㎖) 중 4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(4-메톡시-옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카보나이트릴(325mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 NaOH(109mg, 2.7 mmol) 및 H_2O(1.3㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, H_2O_2(279㎕, 2.7 mmol)를 적가하고, 이어서, 실온까지 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. H_2O를 첨가하고, 이 혼합물을 5분 동안 교반하고, EtOAc(×4)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-아미노}-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-2-카복스아마이드(151mg, 45% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{26}F_3N_5O_4$ [M+H] 계산치: 493.19; 확인치 494.00; ^{1}H NMR (300 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.71 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 30.2 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.18 - 1.92 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 22.3 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 18.7 Hz, 4H), 3.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 4H), 1.57 - 1.49 (m, 3H).

[1632] **실시예 511. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

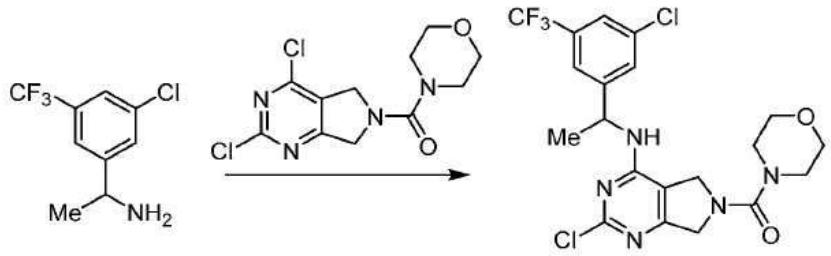


[1633]

[1634] 단계 1.

[1635] 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 (1*R*)-1-[3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여 (227mg, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{20}ClF_4N_5O_2$ [M-H] 계산치: 473.12; 확인치 471.74; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 5.42 - 5.26 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 4H), 3.70 - 3.55 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1636] **실시예 512. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

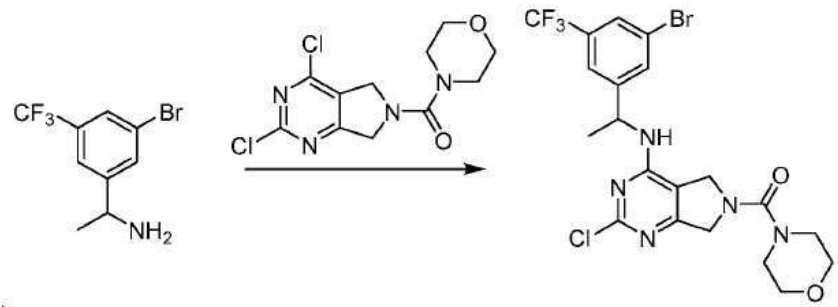


[1637]

[1638] 단계 1.

[1639] 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 (1*R*)-1-[3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여, (251mg, 87% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{20}Cl_2F_3N_5O_2$ [M-H] 계산치: 489.09; 확인치 487.65; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1640] **실시예 513. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-브로모-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**

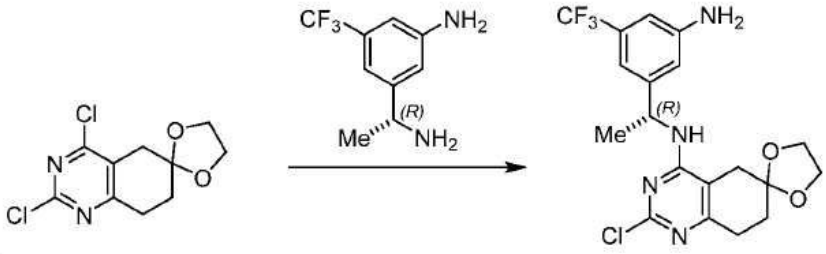


[1641]

[1642] 단계 1.

[1643] 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-브로모-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 (1*R*)-1-[3-브로모-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여, (160mg, 60% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{20}BrClF_3N_5O_2$ [M+H] 계산치: 533.04; 확인치 535.9; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.32 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 4H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1644] **실시예 514. N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2'-클로로-7',8'-다이하이드로-5'*H*-스피로[1,3-다이옥솔란-2,6'-퀴나졸린]-4'-아민의 합성**

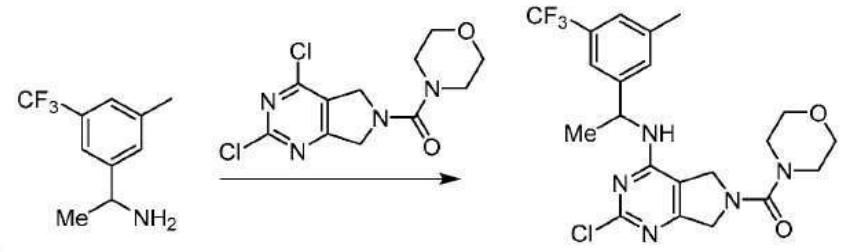


[1645]

[1646] 단계 1.

[1647] DMSO(3mℓ) 중 2',4'-다이클로로-7',8'-다이하이드로-5'*H*-스피로[1,3-다이옥솔란-2,6'-퀴나졸린](104mg, 0.4 mmol) 및 3-(1-아미노에틸)-5-(트라이플루오로메틸)아닐린 HCl염(101mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 Ar로 퍼지시켰다. DIPEA(0.28mℓ, 1.6 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150℃까지 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 H_2O 및 Et_2O로 희석시키고, 수성 층을 Et_2O(×2) 및 Et_2O/EtOAc(1:1)로 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-2'-클로로-7',8'-다이하이드로-5'*H*-스피로[1,3-다이옥솔란-2,6'-퀴나졸린]-4'-아민(102mg, 60% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{20}ClF_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 428.12; 확인치 429.01; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.20 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1648] **실시예 515. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민의 합성**



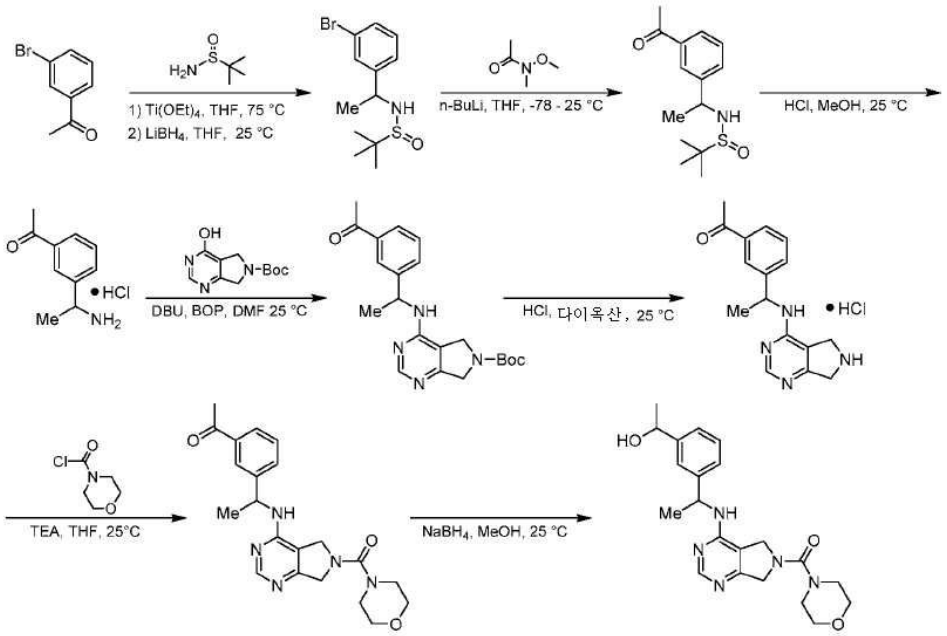
[1649]

[1650] 단계 1.

[1651] 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민은, 1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에탄-1-아민을 (1*R*)-1-[3-메틸-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에탄-1-아민 HCl염으로 치환한 것 이외에는, 2-클로로-N-{1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5*H*,6*H*,7*H*-피롤로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민과 마찬가지 방식으로 합성하여, (148mg, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z:

$C_{21}H_{23}ClF_3N_5O_2$ [M-H] 계산치: 469.15; 확인치 467.76; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1652] **실시예 516. [4-[1-[3-(1-하이드록시에틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1653]

[1654] 단계 1.

[1655] THF(50㎖) 중 1-(3-브로모페닐)에탄온(3.31㎖, 25.1 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(3.04g, 25.1 mmol)의 혼합물에, $Ti(OEt)_4$(10.4㎖, 50.2 mmol)를 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 75℃까지 가열하고, 14시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 이어서, MeOH(937㎕, 23.1 mmol) 및 $LiBH_4$(504mg, 23.2 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O(30㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 처리하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 N-[1-(3-브로모페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(5.5g, 78% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{19}BrNOS$ [M+H] 계산치: 304.0; 확인치: 304.0.

[1656] 단계 2.

[1657] THF(35㎖) 중 N-[1-(3-브로모페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(2.0g, 6.57 mmol)의 혼합물에 n-Buli 중 2.5M 용액(7.89㎖, 19.7 mmol)을 -78℃에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서, THF(5㎖) 중 N-메톡시-N-메틸-아세트아마이드(908㎕, 8.55 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙수(50㎖)에 첨가하고, 20분 동안 교반하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 N-[1-(3-아세틸페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(800mg, 조질물)를 제공하였으며, 이것은 다음 반응에서 직접 취하였다.

[1658] 단계 3.

[1659] N-[1-(3-아세틸페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(794mg, 2.97 mmol)를 메탄올 중 HCl의 4M 용액(10㎖, 40 mmol)에 용해시키고, 이 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 1-[3-(1-아미노에틸)페닐]에탄온 하이드로클로라이드(450mg, 2 단계에 걸쳐서 42% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.64 (br s, 3H) 8.16 (s, 1H) 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 4.48 - 4.52 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1660] 단계 4.

[1661] DMF(12㎖) 중 1-[3-(1-아미노에틸)페닐]에탄온 하이드로클로라이드(250㎎, 1.53 ㎜ol) 및 *tert*-부틸 4-옥소-5,7-다이하이드로-4aH-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(363㎎, 1.53 ㎜ol)의 혼합물에 DBU(693㎕, 4.60 ㎜ol) 및 BOP(1.02g, 2.30 ㎜ol)를 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 클로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[(1*R*)-1-(3-아세틸페닐)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(200㎎, 34% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{27}N4O_3$ [M+H] 계산치: 383.2; 확인치: 383.2.

[1662] 단계 5.

[1663] *tert*-부틸 4-[1-(3-아세틸페닐) 에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-카복실레이트(170㎎, 445 ㎛ol)를 다이옥산 중 HCl의 4M 용액(10㎖, 40 ㎜ol)에 용해시키고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 1-[3-[1-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)에틸]페닐]에탄온 하이드로클로라이드(75㎎, 조질물)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{19}N_4O$ [M+H] 계산치: 283.2; 확인치: 283.1.

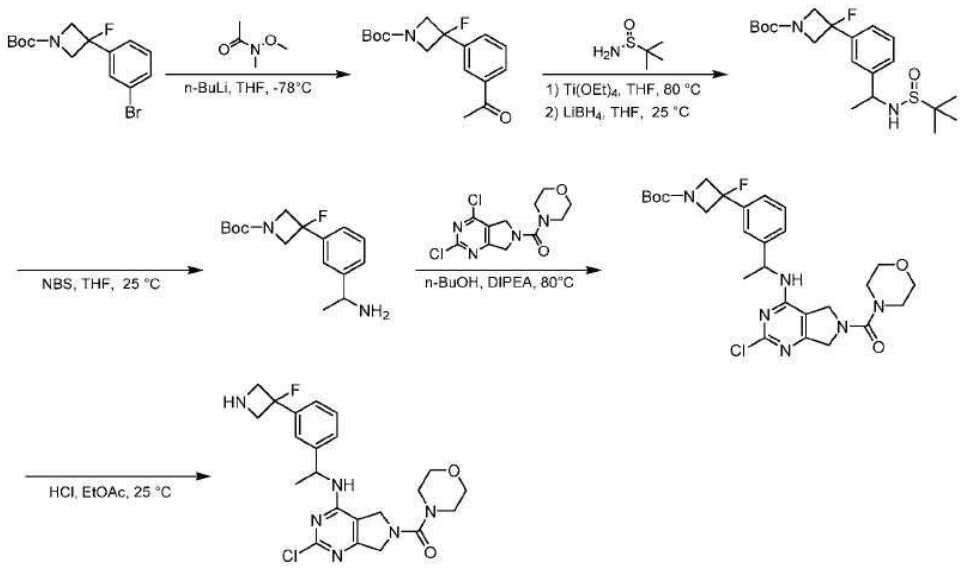
[1664] 단계 6.

[1665] THF(2㎖) 중 모르폴린-4-카보닐 클로라이드(40.7㎎, 273 ㎛ol) 및 TEA(173㎕, 1.24 ㎜ol)의 혼합물에 1-[3-[1-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)에틸]페닐]에탄온 하이드로클로라이드(70㎎, 220 ㎛ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[3-[1-[[6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]에탄온(50㎎, 51% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}N_5O_3$ [M+H] 계산치: 396.2; 확인치: 396.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (br s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) 5.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 4.47 - 4.69 (m, 4H) 3.60 - 3.66 (m, 4H) 3.26 (m, 4H) 2.57 (s, 3H) 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1666] 단계 7.

[1667] MeOH(1㎖) 중 1-[3-[1-[[6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]에탄온(45㎎, 114 ㎛ol)의 혼합물에 $NaBH_4$(4.3㎎, 114 ㎛ol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(0.2㎖)로 반응중지시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[1-[3-(1-하이드록시에틸)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(10㎎, 22% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{28}N_5O_3$ [M+H] 계산치: 398.2; 확인치: 398.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.52 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.38 - 7.25 (m, 3H), 5.46 - 5.36 (m, 1H) 4.98 - 4.90 (m, 1H) 4.73 (br s, 1H) 3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H) 3.36 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H) 1.94 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 1.51 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 3H).

[1668] **실시예 517. [2-클로로-4-[1-[3-(3-플루오로아제티딘-3-일)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1669]

[1670] 단계 1.

[1671] THF(10㎖) 중 *tert*-부틸 3-(3-브로모페닐)-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(1.0g, 3.03 mmol)의 용액에 *n*-BuLi의 2.5M 용액(3.03㎖, 7.58 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서, 이 반응물에 -78℃에서 N-메톡시-N-메틸-아세트아마이드(468mg, 4.54 mmol, 482.94㎕)를 첨가하고, 이 혼합물을 4시간 동안 교반하였다 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 처리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-(3-아세틸페닐)-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(240mg, 9% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.98 (s, 1H) 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) 4.36 (dd, *J* = 22.4, 10.0 Hz, 2H) 4.20 (dd, *J* = 19.2, 10.0 Hz, 2H) 2.56 (s, 3H) 1.40 (s, 9H).

[1672] 단계 2.

[1673] THF(2.5㎖) 중 *tert*-부틸 3-(3-아세틸페닐)-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(240mg, 818 μmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(198mg, 1.64 mmol)의 혼합물에, $Ti(OEt)_4$(679㎕, 3.27 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 4시간 동안 교반하였다 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 이어서, $LiBH_4$의 2M 용액(409㎕, 818 μmol)을 적가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 이어서 이것을 EtOAc로 추출하고, 염수로 처리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(120mg, 37% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{32}FN_2O_3S$ [M+H] 계산치: 399.2; 확인치 399.2.

[1674] 단계 3.

[1675] THF(1.5㎖) 중 *tert*-부틸 3-[3-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]페닐]-3- 플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(120mg, 301 μmol) 및 N-브로모석신이미드(59.0mg, 331 μmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[3-(1-아미노에틸)페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(60mg, 68% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{24}FN_2O_2$ [M+H] 계산치: 295.2; 확인치 295.1.

[1676] 단계 4.

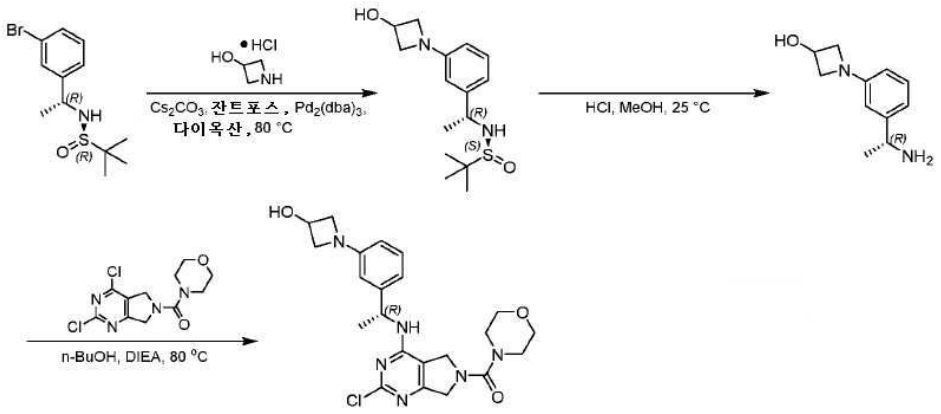
[1677] *n*-BuOH(1.5㎖) 중 *tert*-부틸 3-[3-(1-아미노에틸)페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(60mg, 204 μmol)의 용액에 2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로 [3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(61.8mg, 204 μmol) 및 DIPEA(142㎕, 815 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물

로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 처리하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 3-[3-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(100mg, 87% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{27}H_{35}ClFN_6O_4$ [M+H] 계산치: 561.2; 확인치 561.3.

[1678] 단계 5.

[1679] *tert*-부틸 3-[3-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-3-플루오로-아제티딘-1-카복실레이트(100mg, 178 μmol)를 EtOAc 중 HCl의 4M 용액(89.1μℓ, 356 μmol)에 용해시키고, 이 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[3-(3-플루오로아제티딘-3-일)페닐]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(40mg, 45% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}ClFN_6O_2$ [M+H] 계산치: 461.2; 확인치 461.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.90 (s, 1H) 7.47 - 7.38 (m, 3H) 6.45 (br s, 1H) 5.52 (br s, 1H) 4.34 - 4.34 (m, 8H) 3.77 - 3.66 (m, 4H) 3.37 - 3.28 (m, 4H) 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1680] **실시예 518. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1681]

[1682] 단계 1.

[1683] 다이옥산(5mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-(3-브로모페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(0.50g, 1.64 mmol), 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(360mg, 3.29 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.61g, 4.93 mmol)의 혼합물에 잔트포스(95.1mg, 164 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(75.3mg, 82.2 μmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 18시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(160mg, 33% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{25}N_2O_2S$ [M+H] 계산치: 297.2; 확인치 297.3.

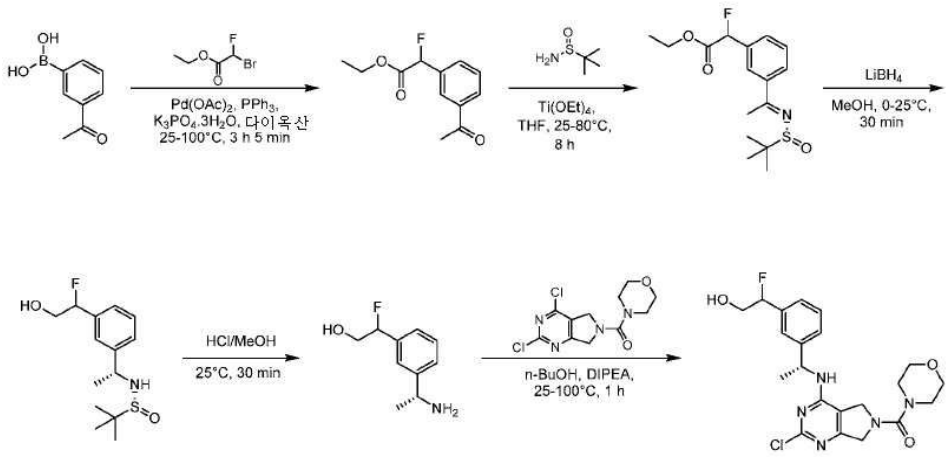
[1684] 단계 2.

[1685] MeOH(0.9mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설폰아마이드(90mg, 304 μmol)의 혼합물에 MeOH 중 HCl의 4M 용액(152μℓ, 608 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 MeOH(3mℓ)로 희석시키고, 이 용액을 MeOH 중 NaOH의 용액으로 pH = 8까지 처리하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 이어서, CH_2Cl_2:MeOH의 5:1 혼합물(3mℓ)로 희석시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 1-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(65mg, 94% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{17}N_2O$ [M+H] 계산치: 193.1; 확인치 193.1.

[1686] 단계 3.

[1687] *n*-BuOH(2.8㎖) 중 1-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]아제티딘-3-올(110㎎, 572 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(173㎎, 572 μmol)의 혼합물에 DIEA(498㎕, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(14㎎, 5% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ [M+H] 계산치: 459.2; 확인치: 459.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 4H), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1688] **실시예 519. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1-플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**

[1689] 

[1690] 단계 1.

[1691] (3-아세틸페닐)보론산(885.42㎎, 5.40 mmol, 712.56㎕), K_3PO_4*3H2O(2.16g, 8.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (30.31㎎, 135.00 μmol) 및 PPh_3(141.64㎎, 540.00 μmol)의 혼합물에 다이옥산(8㎖)을 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서, 에틸 2-브로모-2-플루오로-아세테이트(500㎎, 2.70 mmol, 318.47㎕)를 실온에서 N_2 하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고 100℃까지 3시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2-플루오로-아세테이트(280㎎, 46.25% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{14}FO_3$ [M+H] 계산치: 225.08; 확인치: 225.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.05 (m, 1 H) 8.01 (m, 1 H) 7.70 - 7.72 (m, 1 H) 7.63 - 7.65 (m, 1 H) 6.22 - 6.33 (d, 1 H) 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1692] 단계 2.

[1693] THF(5㎖) 중 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(151.35㎎, 1.25 mmol) 및 에틸 2-(3-아세틸페닐)-2-플루오로-아세테이트(280㎎, 1.25 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(569.69㎎, 2.50 mmol, 517.90㎕)를 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하고 80℃까지 8시간 동안 가열하여 에틸 2-[3-[(Z)-N-[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]-C-메틸-카본이미도일]페닐]-2-플루오로-아세테이트(400㎎, 97.84% 수율)를 조질의 혼합물로서 제공하였으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{23}FNO_3S$ [M+H] 계산치: 328.13; 확인치: 328.1.

[1694] 단계 3.

[1695] THF(5㎖) 중 에틸 2-[3-[(Z)-N-*tert*-부틸설피닐-C-메틸-카본이미도일]페닐]-2-플루오로-아세테이트(400.00㎎, 1.22 mmol)의 혼합물에 MeOH(39.15㎎, 1.22 mmol, 49.44㎕) 및 $LiBH_4$(93.15㎎, 4.28 mmol)를 N_2 하에 0℃에서 나누

어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물(2㎖)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(1-플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(220mg, 62.66% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{23}FNO_2S$ [M+H] 계산치: 288.14; 확인치: 288.1.

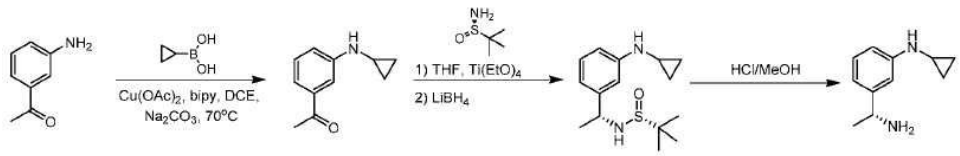
[1696] 단계 4.

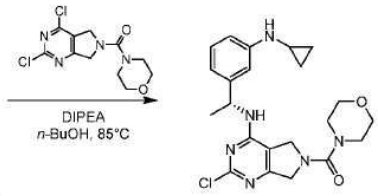
[1697] 4M HCl/MeOH(4㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1-플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(220mg, 765.50 μmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이 잔사에 pH = 7까지 포화 NaOH/MeOH 용액을 첨가하고, 이어서, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM(1㎖)과 실온에서 5분 동안 배산시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2-플루오로-에탄올(200mg, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{15}FNO$ [M+H] 계산치: 184.11; 확인치: 184.1.

[1698] 단계 5.

[1699] *n*-BuOH(2㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(82.73mg, 272.89 μmol) 및 2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2-플루오로-에탄올(100mg, 545.79 μmol)의 혼합물에 DIEA(105.81mg, 818.68 μmol, 142.60㎕)를 실온에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하고, 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1-플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(35mg, 27.15% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{21}H_{26}ClFN5O_3$ [M+H] 계산치: 450.16; 확인치: 450.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.11 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H) 5.42 - 5.57 (m, 1 H) 5.28 -5.30 (m, 1 H) 5.17 - 5.18 (m, 1 H) 4.5 - 4.54 (m, 4 H) 3.61 - 3.72 (m, 6 H) 3.23 - 3.25 (m, 4 H) 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1700] **실시예 520. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**





[1701]

[1702] 단계 1.

[1703] DCE(20㎖) 중 사이클로프로필보론산(6.36g, 73.98 mmol) 및 1-(3-아미노페닐)에탄온(2g, 14.80 mmol)의 용액에 bipy(2.31g, 14.80 mmol), Na_2CO_3(3.14g, 29.59 mmol) 및 $Cu(OAc)_2$(2.69g, 14.80 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 반응물을 여과시키고, 여과액에 물을 첨가하였다. 수성 상을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에탄온(750mg, 28.93% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}NO$ [M + H] 계산치: 176.10; 확인치 176.1.

[1704] 단계 2.

[1705] THF(1㎖) 중 1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에탄온(100㎎, 570.69 μmol) 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(138.34㎎, 1.14 ㎜ol) 및 $Ti(OEt)_4$(520.72㎎, 2.28 ㎜ol, 473.38㎕)의 용액에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, $LiBH_4$(2M, 285.34㎕)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 여과시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(60㎎, 37.49% 수율)를 제공하였다.

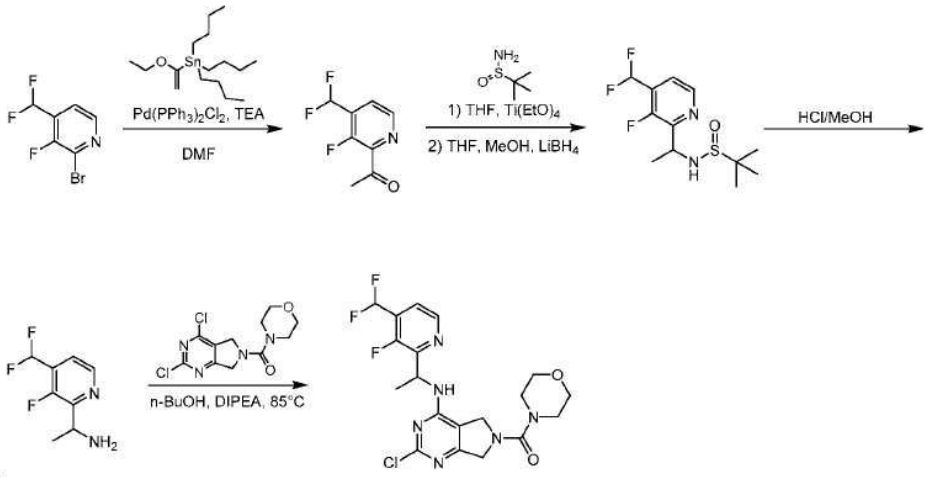
[1706] 단계 3.

[1707] HCl/MeOH(4M, 1㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(60㎎, 213.96 μmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. pH를 포화 NaOH/MeOH 용액으로 7로 조절하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 DCM/MeOH(5:1, 5㎖)과 함께 10분 동안 교반하였다. 여과 후 용매를 감압 하에 제거하여 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-N-사이클로프로필-아닐린(44㎎, 86.34% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.73 - 6.78 (m, 2 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 3.81 (br d, *J* = 0.8 Hz, 2 H) 3.49 (s, 1 H) 2.37 - 2.42 (m, 1 H) 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 0.72 - 0.75 (m, 2 H) 0.48 - 0.50 (m, 2 H).

[1708] 단계 4.

[1709] *n*-BuOH(1㎖) 중 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(68.80㎎, 226.94 μmol)의 용액에 DIEA(293.30㎎, 2.27 ㎜ol, 395.29㎕) 및 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-N-사이클로프로필-아닐린(40㎎, 226.94 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(사이클로프로필아미노)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(12㎎, 11.41% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ [M + H] 계산치: 443.19; 확인치 443.3; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 6.72 - 6.77 (m, 3 H) 5.25 - 5.30 (m, 1 H) 4.87 (br s, 1 H) 4.56 (s, 4 H) 3.71 - 3.73 (m, 4 H) 3.32 - 3.34 (m, 4 H) 2.43 - 2.45 (m, 1 H) 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 0.75 - 0.76 (m, 2 H) 0.51 - 0.53 (m, 2 H).

[1710] **실시예 521. 2-클로로-N-{1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로피리딘-2-일]에틸}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[1711] 

[1712] 단계 1.

[1713] DMF(5㎖) 중 2-브로모-4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-피리딘(0.8g, 3.54 ㎜ol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(124.23㎎, 177.00 μmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(1.53g, 4.25 ㎜ol, 1.43㎖)을 25℃에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 수성 CsF(10㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 여과 후 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세

척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수성 HCl(2M, 8.00㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc로 추출 후, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에탄온(0.4g, 57.42% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.54 - 8.64 (m, 1H), 7.82 - 7.84 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

[1714] 단계 2.

[1715] THF(5㎖) 중 1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에탄온(400mg, 2.11 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(1.93g, 8.46 mmol, 1.75㎖) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(512.65mg, 4.23 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, $LiBH_4$(184.28mg, 8.46 mmol) 및 MeOH(67.76mg, 2.11 mmol, 85.58㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙수에 붓고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판-2-설폰아마이드(0.470g, 75.50% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{18}F_3N_2SO$ [M+H] 계산치: 294.10; 확인치 295.1.

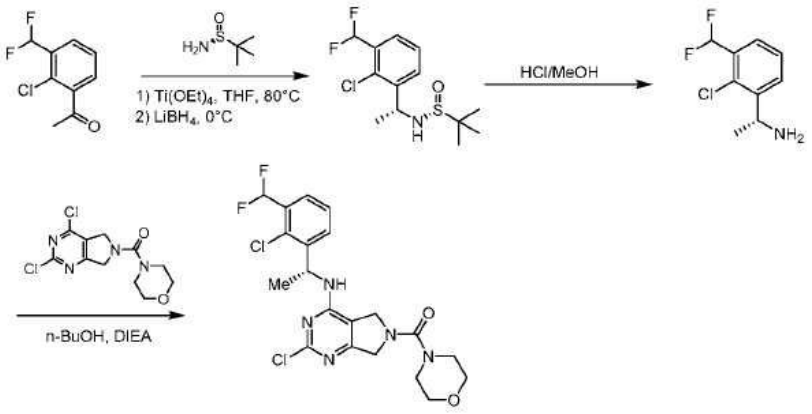
[1716] 단계 3.

[1717] MeOH(7㎖) 중 N-[1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(0.180g, 611.55 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 305.77㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 MeOH(4㎖)에 용해시키고, 포화 NaOH/MeOH 용액으로 pH = 7로 조절하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 DCM:MeOH(5:1, 5㎖)에 용해시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜] 에탄아민(50mg, 42.99% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_{10}F_3N_2$ [M+H] 계산치: 191.07; 확인치 191.1.

[1718] 단계 4.

[1719] n-BuOH(2㎖) 중 1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에탄아민(100mg, 525.86 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(191.29mg, 631.03 μmol)의 혼합물에 DIEA(339.82mg, 2.63 mmol, 457.98㎕)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거한 후, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-[4-(다이플루오로메틸)-3-플루오로-2-피리딜]에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(70mg, 28.70% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O_4$ [M+H] 계산치: 456.13; 확인치 457.2; ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54 Hz, 1H), 5.66 - 5.72 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.73 (m, 4H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1720] **실시예 522. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1721]

[1722] 단계 1.

[1723] THF(2㎖) 중 1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄온(250mg, 1.22 mmol), 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(296.19mg, 2.44 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(1.11g, 4.89 mmol, 1.01㎖)의 혼합물에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, $LiBH_4$(2M, 610.95㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(160mg, 53.33% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{19}ClF_2NOS$ [M + H] 계산치: 310.08; 확인치 310.1.

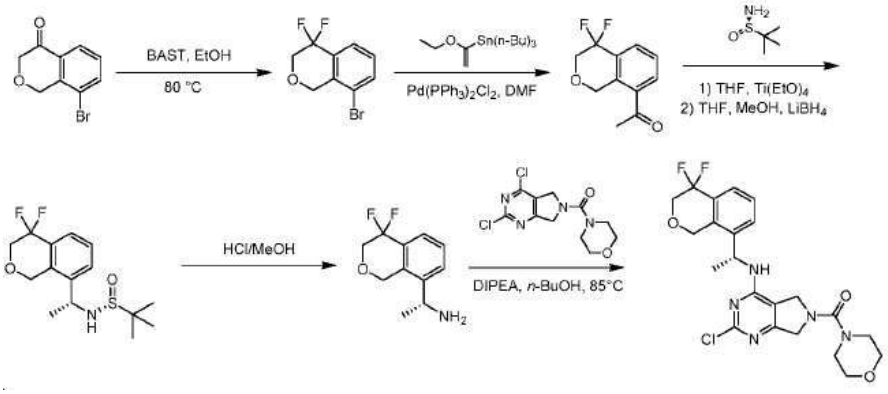
[1724] 단계 2.

[1725] HCl/MeOH(1.3㎖, 4M) 중 N-[(1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀 아마이드(150mg, 484.18 μmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 NaOH/MeOH 용액으로 pH를 7로 조절하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 DCM/MeOH(10:1)(4㎖)과 함께 10분 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄아민(62mg, 62.27% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{11}ClF_2N$ [M + H] 계산치: 206.05; 확인치 206.1.

[1726] 단계 3.

[1727] *n*-BuOH(0.6㎖) 중 (1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄아민(62.00mg, 301.51 μmol)의 용액을 DIEA(311.74mg, 2.41 mmol, 420.13㎕) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(100.54mg, 331.66 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃에서 10시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[2-클로로-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(61mg, 42.54% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}Cl_2F_2N_5O_2$ [M + H] 계산치: 472.10; 확인치 472.1; ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.57 - 7.60 (m, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.11 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 5.72 - 5.73 (m, 1 H) 4.66 (m, 2 H) 4.57 (m, 2 H) 3.72 - 3.74 (m, 4 H) 3.35 - 3.37 (m, 4 H) 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1728] **실시예 523. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-(4,4-다이플루오로-3,4-다이하이드로-1H-2-벤조피란-8-일)에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1729]

[1730] 단계 1.

[1731] BAST(2㎖) 중 8-브로모아이소크로만-4-온(200㎎, 880.85 μmol)의 용액에 EtOH(4.06㎎, 88.08 μmol, 5.15㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 8-브로모-4,4-다이플루오로-아이소크로만(400㎎, 91.17% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.06 - 4.11 (m, 2H).

[1732] 단계 2.

[1733] DMF(4㎖) 중 8-브로모-4,4-다이플루오로-아이소크로만(0.4g, 1.61 mmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(696.05㎎, 1.93 mmol, 650.51㎕)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(56.37㎎, 80.30 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 CsF(5㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 8-(1-에톡시비닐)-4,4-다이플루오로-아이소크로만(1g, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{15}F_2O_2$ [M + H] 계산치: 241.10; 확인치 241.0.

[1734] 단계 3.

[1735] 2N HCl(10㎖) 중 8-(1-에톡시비닐)-4,4-다이플루오로-아이소크로만(1g, 4.16 mmol)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 칼럼 클로마토그래피(SiO_2, 석유 에터:EtOAc = 100:1 내지 0:1)에 의해 정제시켜 1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에탄온(90㎎, 10.19% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{11}F_2O_2$ [M + H] 계산치: 213.1; 확인치 213.2.

[1736] 단계 4.

[1737] THF(1㎖) 중 1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에탄온(90㎎, 424.14 μmol) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(102.81㎎, 848.29 μmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(387.00㎎, 1.70 mmol, 351.82㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다 0℃까지 냉각시킨 후, 이 혼합물에 0℃에서 MeOH(13.59㎎, 424.14 μmol, 17.16㎕) 및 $LiBH_4$(36.96㎎, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 N-[(1*R*)-1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(40㎎, 29.71% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{22}F_2NO_2S$ [M + H] 계산치: 318.13; 확인치 318.2;

[1738] 단계 5.

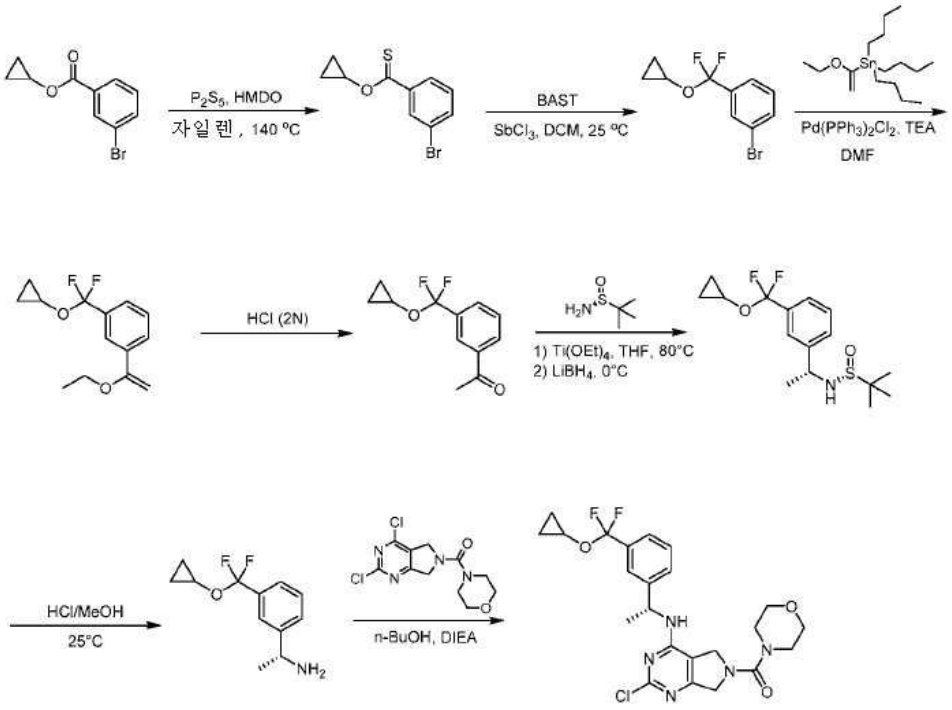
[1739] MeOH(2㎖) 중 N-[(1*R*)-1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(40㎎, 126.03 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 63.01㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용

매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 MeOH(2㎖)에 용해시켰다. pH를 포화 NaOH/MeOH 용액으로 pH = 7로 조절하였다. 이어서, 이 혼합물을 농축시키고, DCM과 MeOH의 혼합물(5:1, 5㎖)에 재용해시켰다. 여과 후 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에탄아민(40㎎, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{14}F_2NO$ [M + H] 계산치: 214.1; 확인치 214.2.

[1740] 단계 6.

[1741] *n*-BuOH(1㎖) 중 (1*R*)-1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에탄아민(40㎎, 187.60 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(68.24㎎, 225.12 μmol)의 용액에 DIEA(242.46㎎, 1.88 mmol, 326.76㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-(4,4-다이플루오로아이소크로만-8-일)에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(23㎎, 25.16% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}ClF_2N_5O_3$ [M + H] 계산치: 480.15; 확인치 480.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.20 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.61 (m, 4H), 4.03 - 4.12 (m, 2H), 3.70 - 3.73 (m, 4H), 3.33 - 3.36 (m, 4H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1742] **실시예 524. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(사이클로프로폭시다이플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1743] .

[1744] 단계 1.

[1745] P_2S_5(1.01g, 4.56 mmol, 485.26㎕) 및 트라이메틸(트라이메틸실릴옥시)실란(2.96g, 18.25 mmol, 3.88㎖)을 XYLENE(44㎖) 중 사이클로프로필 3-브로모벤조에이트(4.4g, 18.25 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 140℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃까지 냉각시키고, 수성 K_2CO_3에 붓고, MTBE로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, O-사이클로프로필 3-브로모벤젠카보티오에이트(3.2g, 68.18% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.80 (m, 1H), 0.99 - 1.02 (m, 4H).

[1746] 단계 2.

[1747] $SbCl_3$(47.90mg, 210.00 μmol) 및 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트라이플루오로- 설파닐)에탄아민(650.44mg, 2.94 mmol, 644.00㎕)을 DCM(6mℓ) 중 O-사이클로프로필 3-브로모벤젠카보티오에이트(0.54g, 2.10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 상에서의 칼럼 클로마토그래피(석유 에터:EtOAc = 1:0 내지 0:1)에 의해 정제시켜, 1-브로모-3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]벤젠(0.5g, 90.50% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.94 (m, 1H), 0.84 - 0.88 (m, 2H), 0.67 - 0.72 (m, 2H).

[1748] 단계 3.

[1749] DMF(4mℓ) 중 1-브로모-3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]벤젠(0.4g, 1.52 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53.36mg, 76.02 μmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(658.94mg, 1.82 mmol, 615.83㎕)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 CsF를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 MTBE로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 1-[사이클로프로폭시(다이플루오로)-메틸]-3-(1-에톡시비닐)벤젠(0.75g, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{14}H_{17}F_2O_2$ [M + H] 계산치: 255.12; 확인치 255.2.

[1750] 단계 4.

[1751] 수성 HCl(2M, 7.50mℓ) 중 1-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]-3-(1-에톡시비닐)벤젠(0.75g, 2.95 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에탄온(0.13g, 19.48% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.97 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.86 - 0.95 (m, 2H), 0.70 - 0.73 (m, 2H).

[1752] 단계 5.

[1753] THF(2mℓ) 중 1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에탄온(100mg, 442.05 μmol) 및 (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아마이드(107.15mg, 884.10 μmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(403.34mg, 1.77 mmol, 366.67㎕)를 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, MeOH(14.16mg, 442.05 μmol, 17.89㎕) 및 $LiBH_4$(38.52mg, 1.77 mmol, 1.50mℓ)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(0.12g, 81.91% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.61 (m, 1H), 3.92 - 3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 0.85 - 0.88 (m, 2H), 0.68 - 0.70 (m, 2H).

[1754] 단계 6.

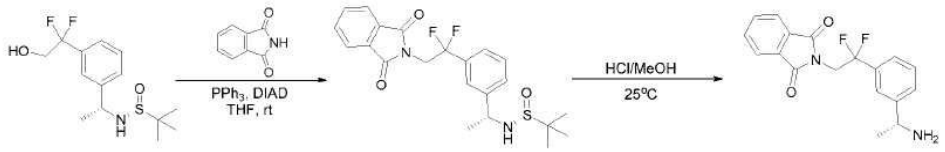
[1755] HCl/MeOH(4M, 181.04㎕)를 MeOH(2.4mℓ) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(0.12g, 362.08 μmol)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물의 pH를 MeOH 중 NaOH으로 8로 조절하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 6mℓ의 용액(MeOH:DCM = 1:5)에 첨가하였다. 이 현탁액을 20℃에서 10분 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 (1*R*)-1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로) 메틸]페닐]에탄아민(0.1g, 조질물)을 제공하였다 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.46 (m, 1H), 3.91 - 3.93 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 - 0.87

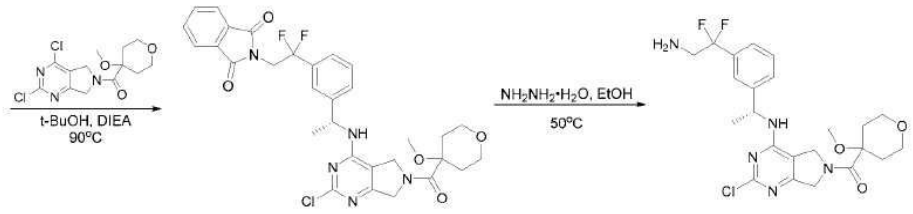
(m, 2H), 0.63 - 0.68 (m, 2H).

[1756] 단계 7.

[1757] *n*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에탄아민(0.1g, 440.04 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(160.08mg, 528.05 μmol)의 용액에 DIEA(284.36mg, 2.20 mmol, 383.24㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[사이클로프로폭시(다이플루오로)메틸]페닐]에틸] 아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(63mg, 25.56% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{27}ClF_2N_5O_3$ [M + H] 계산치: 494.17; 확인치 494.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.46 (m, 1H), 4.87 - 4.88 (m, 1H), 4.57 - 4.59 (m, 4H), 3.92 - 3.95 (m, 1H), 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.84 - 0.88 (m, 2H), 0.66 - 0.71 (m, 2H).

[1758] **실시예 525. N-[(1*R*)-1-[3-(2-아미노-1,1-다이플루오로에틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**





[1759]

[1760] 단계 1.

[1761] THF(20㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(2g, 6.55 mmol) 및 아이소인돌린-1,3-다이온(1.93g, 13.10 mmol)의 용액에 PPh_3(3.44g, 13.10 mmol) 및 DIAD(2.65g, 13.10 mmol, 2.55㎖)를 -78℃에서 적가하였다. 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 H_2O에 장입하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(380mg, 12% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{25}F_2N_2O_3S$ [M + H] 계산치: 435.1; 확인치 435.2.

[1762] 단계 2.

[1763] MeOH(3.5㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(350mg, 805.53 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 402.76㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 NaOH/MeOH를 사용해서 pH = 7 내지 8로 조절하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 2-[2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]아이소인돌린-1,3-다이온(266mg, 조질물)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{17}F_2N_2O_2$ [M + H] 계산치: 331.1; 확인치 331.2.

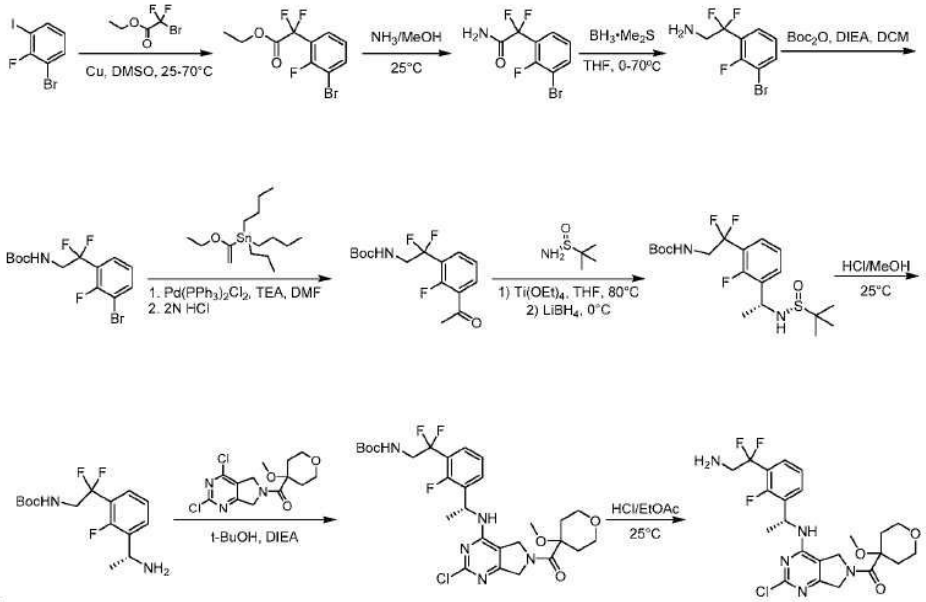
[1764] 단계 3.

[1765] *t*-BuOH(1㎖) 중 2-[2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]아이소인돌린-1,3-다이온(266㎎, 805.26 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(267.49㎎, 805.26 μmol)의 용액에 DIEA(1.04g, 8.05 mmol, 1.40㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-[2-[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]아이소인돌린-1,3-다이온(260㎎, 51.57% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{31}H_{31}ClF_2N_5O_5$ [M + H] 계산치: 626.2; 확인치 626.4.

[1766] 단계 4.

[1767] EtOH(0.5㎖) 중 2-[2-[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]아이소인돌린-1,3-다이온(100㎎, 159.73 μmol)의 용액에 $NH_2NH_2*H_2O$(8.00㎎, 159.73 μmol, 7.76㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 분취-HPLC에 의해 직접 정제시켜, [4-[[(1*R*)-1-[3-(2-아미노-1,1-다이플루오로-에틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(10㎎, 12.62% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{29}ClF_2N_5O_3$ [M + H] 계산치: 496.2; 확인치 496.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.58 (s, 1 H) 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 5.40 - 5.43 (m, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 4.61 (d, *J* = 16.4 Hz, 2 H) 3.76 - 3.77 (m, 4 H) 3.16 - 3.27 (m, 5 H) 1.92 - 2.10 (m, 4 H) 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1768] **실시예 526. N-[(1*R*)-1-[3-(2-아미노-1,1-다이플루오로에틸)-2-플루오로페닐]에틸]-2-클로로-6-(4-메톡시옥산-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1769]

[1770] 단계 1.

[1771] DMSO(70㎖) 중 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로-아세테이트(10.12g, 49.85 mmol, 6.40㎖)의 용액에 Cu(3.80g, 59.82 mmol, 424.27㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 1-브로모-2-플루오로-3-아이오도-벤젠(6g, 19.94 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 이어서, H_2O(60㎖)로 희석시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 이 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플

루오로-아세테이트(4.8g, 81.03% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

[1772] 단계 2.

[1773] 5M NH_3/MeOH(50㎖) 중 에틸 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-아세테이트(4.8g, 16.16 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-아세트아마이드(4.2g, 96.98% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 6.25 (br d, *J* = 205.6 Hz, 2 H)

[1774] 단계 3.

[1775] 보란 메틸설파이드(10M, 10.97㎖)를 THF(42㎖) 중 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-아세트아마이드(4.2g, 15.67 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, pH가 pH = 9로 조절될 때까지 2N HCl(50㎖)의 적가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에탄아민(2.5g, 62.80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_8BrF_3N$ [M + H] 계산치: 253.97; 확인치 254.0;

[1776] 단계 4.

[1777] THF(25㎖) 중 2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에탄아민(2.4g, 9.45 mmol)의 용액에 DIPEA(2.44g, 18.89 mmol, 3.29㎖) 및 Boc_2O(2.06g, 9.45 mmol, 2.17㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 수성 NaCl(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(3.0g, 84.28% 수율, 94% 순도)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 4.83-4.85 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 2 H) 1.36 (s, 9 H)

[1778] 단계 5.

[1779] DMF(40㎖) 중 *tert*-부틸 N-[2-(3-브로모-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(3.0g, 8.47 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(297.28mg, 423.53 μmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(4.28g, 11.86 mmol, 4.00㎖)을 20℃에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 2시간 동안 가열하였다. 포화 CsF(50㎖)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 이어서, 이 혼합물에 수성 1N HCl(40㎖)을 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 나머지 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(1.65g, 61.39% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 - 8.10 (m, 1 H) 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 7.28 - 7.30 (m, 1 H) 7.85 - 7.87 (m, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 2 H) 2.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H) 1.33 (s, 9 H)

[1780] 단계 6.

[1781] THF(4㎖) 중 *tert*-부틸 N-[2-(3-아세틸-2-플루오로-페닐)-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(300mg, 945.47 μmol), 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(229.18mg, 1.89 mmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(862.68mg, 3.78 mmol, 784.25 ㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃까지 냉각시키고, 이 혼합물에 $LiBH_4$(20.60mg, 945.47 μmol, 472.73㎕)를 첨가하였다. 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반

응물을 물(2㎖)로 희석시키고, 여과시켰다. 얻어진 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(120mg, 30.04% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 4.81 - 4.85 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 2 H) 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.24 (s, 9 H)

[1782] 단계 7.

[1783] MeOH(1㎖) 중 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-*tert*-부틸설피닐]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(120mg, 284.02 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 142.01㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 NaOH/MeOH 용액의 첨가에 의해 pH를 7로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 나머지 잔사를 DCM/MeOH(5:1)(5㎖)와 함께 10분 동안 교반하고, 이어서, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(90mg, 282.72 μmol, 99.54% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{22}F_3N_2O_2$ [M + H] 계산치: 319.16; 확인치 319.2.

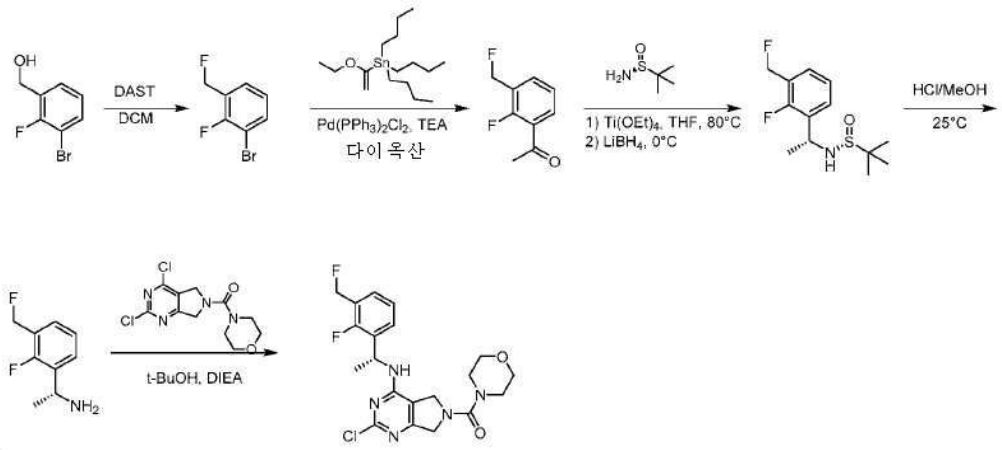
[1784] 단계 8.

[1785] *n*-BuOH(1㎖) 중 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(90mg, 282.72 μmol)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(103.31mg, 310.99 μmol) 및 DIEA(146.16mg, 1.13 mmol, 196.98㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(1㎖)로 반응중지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 was 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(120mg, 69.12% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{28}H_{36}ClF_3N_5O_5$ [M + H] 계산치: 614.24; 확인치 614.3; RT = 0.859분. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 7.52 (m, 1 H) 7.41 (m, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 5.57 - 5.60 (m, 1 H) 4.90 - 5.00 (m, 2 H) 4.56 - 4.67 (m, 2 H) 3.65 - 3.77 (m, 6 H) 3.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 3 H) 2.04 - 2.10 (m, 2 H) 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.60 - 1.63 (m, 3 H) 1.22 (s, 9 H)

[1786] 단계 9.

[1787] EtOAc(1㎖) 중 *tert*-부틸 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[2-클로로-6-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]-2-플루오로-페닐]-2,2-다이플루오로-에틸]카바메이트(120mg, 195.42 μmol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 97.71㎕)를 첨가하였다. 이 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[3-(2-아미노-1,1-다이플루오로-에틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(38mg, 37.59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{28}ClF_3N_5O_3$ [M + H] 계산치: 514.18; 확인치 514.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 5.58 - 5.60 (m, 1 H) 4.87 - 5.12 (m, 1 H) 4.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 2 H) 4.67 (d, *J* = 23.6 Hz, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 4 H) 3.33 (t, *J* = 16.0 Hz, 2 H) 3.23 (d, *J* = 24.0 Hz, 3 H) 2.09 - 2.18 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

[1788] **실시예 527. 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에틸]-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**



[1789]

[1790] 단계 1.

[1791] DCM(10㎖) 중 (3-브로모-2-플루오로-페닐)메탄올(1g, 4.88 mmol)의 용액에 DCM(10㎖) 중 DAST(1.57g, 9.75 mmol, 1.29㎖)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 25℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 was 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-브로모-2-플루오로-3-(플루오로메틸)벤젠(0.8g, 조질물)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 5.48 (d, J = 48.0 Hz, 2H).

[1792] 단계 2.

[1793] DMF(3㎖) 중 1-브로모-2-플루오로-3-(플루오로메틸)벤젠(0.5g, 2.42 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(84.76mg, 120.76 μmol) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐) 스탄난(1.05g, 2.90 mmol, 978.25㎕)을 25℃에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 수성 CsF(3㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하고, 이어서, 여과시켰다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 2N HCl(10㎖)에 용해시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에탄온(150mg, 36.50% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δppm 7.87 - 7.95 (m, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 5.53 (d, J = 48.4 Hz 2H), 2.64 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z: $C_9H_9F_2O$ [M+H] 계산치: 171.05; 확인치 171.2.

[1794] 단계 3.

[1795] THF(5㎖) 중 1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에탄온(0.150g, 881.55 μmol)의 용액에 $Ti(OEt)_4$(804.36mg, 3.53 mmol, 731.23㎕) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(213.69mg, 1.76 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 이 혼합물에 $LiBH_4$(76.80mg, 3.53 mmol) 및 MeOH(28.24mg, 881.55 μmol, 35.67㎕)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 잔사를 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 나머지 잔사를 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(100mg, 41.20% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 5.47 (d, J = 49.2 Hz 2H), 4.79 - 4.82 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H). LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{20}NF_2OS$ [M+H] 계산치:276.12; 확인치 276.2.

[1796] 단계 4.

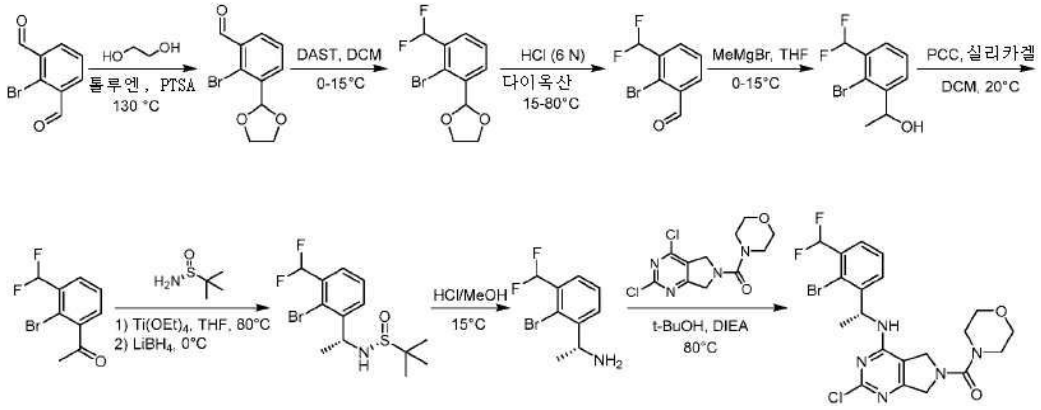
[1797] MeOH(3㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(100mg, 363.16 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 181.58㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 그

후 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 MeOH(4㎖)에 용해시키고, MeOH 중 NaOH의 포화 용액으로 pH = 7로 조절하고, 이어서, 농축시켰다. 나머지 잔사를 DCM 및 MeOH(5:1, 5㎖)에 용해시키고, 여과시키고, 농축시켜 (1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에탄아민(50㎎, 80.43% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{12}F_2N$ [M+H] 계산치: 172.19; 확인치 172.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 48.0 Hz 2H), 4.27 - 4.39 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1798] 단계 5.

[1799] *n*-BuOH(1㎖) 중 (1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에탄아민(0.05g, 292.08 μmol) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(97.40㎎, 321.29 μmol)의 용액에 DIEA(188.75㎎, 1.46 mmol, 254.37㎕)를 25℃에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[2-플루오로-3-(플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(59.3㎎, 135.43 μmol, 46.37% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{23}ClF_2N_5O_2$ [M+H] 계산치: 438.14; 확인치 438.3. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 1H), 5.57 - 5.62 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 48.0 Hz 2H), 4.61 - 4.64 (m, 2H), 4.56 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.59 (m, 1H), 3.66 - 3.73 (m, 4H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[1800] **실시예 528. N-[(1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[1801] 

[1802] 단계 1.

[1803] 톨루엔(27㎖) 중 2-브로모벤젠-1,3-다이카브알데하이드(1.5g, 7.04 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 수화물(26.79㎎, 140.83 μmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 130℃까지 가열하였다. 에틸렌 글라이콜(437.04㎎, 7.04 mmol, 393.73㎕)을 3시간에 걸쳐서 첨가하고, 이 반응 혼합물로부터 생성된 물을 딘-스타크 트랩으로 제거하였다. 이어서, 이 혼합물을 130℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-브로모-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)벤즈알데하이드(1.1g, 60.77% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{10}H_{10}BrO_3$ [M + H] 계산치: 256.97; 확인치 257.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.02 - 4.11 (m, 4H).

[1804] 단계 2.

[1805] DCM(20㎖) 중 2-브로모-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)벤즈알데하이드(2g, 7.78 mmol)의 용액에 N-에틸-N-(트라이플루오로-설파닐)에탄아민(3.76g, 23.34 mmol, 3.08㎖)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 이어서, 빙수에 붓고, 포화 중탄산나트륨과 EtOAc 간에 분배시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 진공 중 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에

의해 정제시켜 2-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]-1,3-다이옥솔란(1.67g, 76.92% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.10 - 4.18 (m, 4H).

[1806] 단계 3.

[1807] 다이옥산(16㎖) 중 2-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]-1,3-다이옥솔란 (1.6g, 5.73 mmol)의 용액에 수성 HCl(6M, 16.00㎖)을 15℃에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 용액을 물 및 EtOAc에 붓고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-브로모-3-(다이플루오로메틸)벤즈알데하이드(1.15g, 85.35% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.47 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H).

[1808] 단계 4.

[1809] THF(10㎖) 중 2-브로모-3-(다이플루오로메틸)벤즈알데하이드(1.05g, 4.47 mmol)의 용액에 MeMgBr(3M, 1.94㎖)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고, 수성 4N HCl로 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄올(1.05g, 93.61% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.37 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

[1810] 단계 5.

[1811] DCM(10㎖) 중 1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄올(1g, 3.98 mmol)의 용액에 PCC(2.58g, 11.95 mmol) 및 실리카겔(2.58g, 42.94 mmol)을 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄온(683mg, 68.85% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.53(m, 2H), 6.99 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)

[1812] 단계 6.

[1813] THF(8㎖) 중 1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄온(680mg, 2.73 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(661.84mg, 5.46 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(2.49g, 10.92 mmol, 2.26㎖)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, 그 후 이 반응 용액에 0℃에서 $LiBH_4$(59.48mg, 2.73 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 이어서, 빙수에 부었다. 수성 층을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 나머지 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(350mg, 35.46% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{19}BrF_2NOS$ [M + H] 계산치: 354.03; 확인치 354.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.01 - 5.06 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).

[1814] 단계 7.

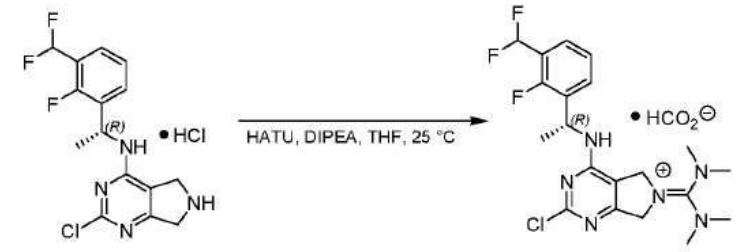
[1815] HCl/MeOH(4M, 1㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(100mg, 282.28 μmol)의 용액을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 NaOH/MeOH의 포화 용액으로 pH 7로 조절하고, 그 후 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 DCM(3㎖) 및 MeOH(0.6㎖)에 용해시키고, 이 용액을 여과시켰다. 얻어진 유기층을 감압 하에 농축시켜 (1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄아민(60mg, 84.99% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{11}BrF_2N$ [M + H] 계산치: 250.00;

확인치 250.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.65 - 7.76 (m, 3H), 7.10 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.02 - 5.07 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[1816] 단계 8.

[1817] t-BuOH(1mℓ) 중 (1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에탄아민(60mg, 239.92 μmol)의 용액에 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(72.73mg, 239.92 μmol) 및 DIEA(93.02mg, 719.76 μmol, 125.37μℓ)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 나머지 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[[(1*R*)-1-[2-브로모-3-(다이플루오로메틸)페닐]에틸]아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(51mg, 40.96% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}BrClF_2N_5O_2$ [M + H] 계산치: 516.05; 확인치 516.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.55 - 7.58(m, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.68 - 5.72 (m, 1H), 4.57 - 4.66 (m, 4H), 3.69 - 3.77 (m, 4H), 3.35 - 3.39 (m, 4H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

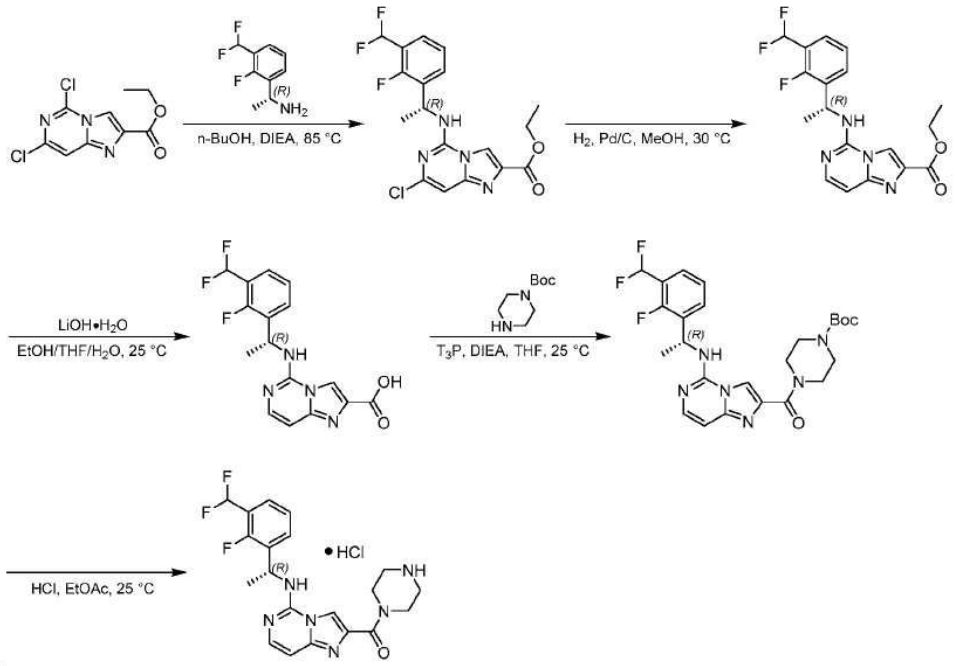
[1818] **실시예 529. 1-[2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐] 에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-윱-6-일리덴]-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄다이아민 폼에이트의 합성**

[1819] 

[1820] 단계 1.

[1821] THF(1mℓ) 중 2-클로로-N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(50mg, 132 μmol)와 (3-하이드록시옥세탄-3-카보닐)옥시리튬(16.4mg, 132 μmol)의 혼합물에 HATU(11.7μℓ, 198 μmol) 및 DIEA(68.9μℓ, 396 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 1-[2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐] 에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-윱-6-일리덴]-N,N,N',N'-테트라메틸-메탄다이아민 폼에이트(20mg, 34% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{25}ClF_3N_6$ [M+H] 계산치: 441.2; 확인치: 441.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 7.50 (t, J = 6.8 Hz, 1H) 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 6.99 (t, J = 54.8 Hz, 1H) 5.66 - 5.56 (m, 1H) 4.67 (br s, 2H) 4.58 (br s, 2H) 3.04 (s, 12H) 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1822] **실시예 530. [5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2- 플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]-피페라진-1-일-메탄온 하이드로클로라이드의 합성**



[1823]

[1824] 단계 1.

[1825] *n*-BuOH(1mℓ) 중 에틸 5,7-다이클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실레이트(450mg, 1.73 mmol) 및 (1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에탄아민(327mg, 1.73 mmol)의 혼합물에 DIEA(1.12g, 8.65 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 85℃에서 N_2 하에 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10mℓ)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 7-클로로-5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실레이트(640mg, 90% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{17}ClF_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 413.1; 확인치: 413.1.

[1826] 단계 2.

[1827] MeOH(1mℓ) 중 에틸 7-클로로-5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노] 이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실레이트(640mg, 1.55 mmol)의 용액에 10% Pd/C(43.6mg, 31.01 μmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2 가스로 3회 퍼지시켰다. 이 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 에틸 5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실레이트(580mg, 99% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ [M+H] 계산치: 379.1; 확인치: 379.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.01 (s, 1H) 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) 6.86 - 7.14 (m, 2H) 5.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H) 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) 1.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1828] 단계 3.

[1829] EtOH(2mℓ), THF(2mℓ) 및 H_2O(2mℓ) 중 에틸 5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실레이트(580mg, 1.53 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$(162mg, 3.83 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 pH가 대략 4가 될 때까지 HCl의 용액(H_2O 중 2N)으로 처리하고, 이어서, CH_2Cl_2로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카복실산(0.50g, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{12}F_3N_4O_2$ [M-H] 계산치: 349.1; 확인치 349.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1H) 7.65 - 7.55 (m, 2H) 7.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H) 7.23 (t, *J* =

7.6 Hz, 1H) 7.14 - 6.87 (m, 2H) 5.66 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H) 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

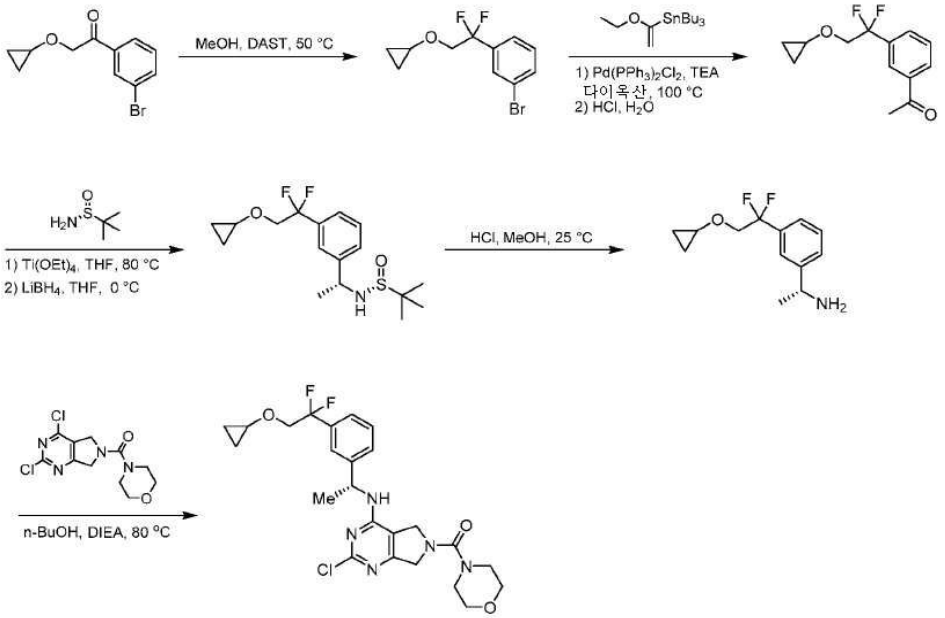
[1830] 단계 4.

[1831] THF(2㎖) 중 5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c] 피리미딘-2-카복실산(100mg, 285 μmol) 및 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(53.2mg, 285 μmol)의 혼합물에 T_3P(273mg, 428 μmol) 및 DIEA(249㎕, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카보닐]피페라진-1-카복실레이트(120mg, 81% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{25}H_{30}F_3N_6O_3$ [M+H] 계산치: 519.2; 확인치 519.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.44 (s, 1H) 7.63 - 7.59 (m, 2H) 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.00 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H) 6.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H) 5.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H) 3.98 - 3.77 (m, 4H) 3.53 (br s, 4H) 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 1.47 (s, 9H).

[1832] 단계 5.

[1833] *tert*-부틸-4-[5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-카보닐]피페라진-1-카복실레이트(120mg, 231 μmol)를 EtOAc 중 HCl의 4M 용액(578㎕, 2.31 mmol)에서 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 여과시켜 [5-[[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로-페닐]에틸]아미노]이미다조[1,2-c]피리미딘-2-일]-피페라진-1-일-메탄온 하이드로클로라이드(60mg, 61% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}F_3N_6O$ [M+H] 계산치: 419.2; 확인치: 419.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.12 (s, 1H) 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) 7.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.14 - 7.00 (m, 2H) 5.76 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H) 4.14 - 4.08 (m, 4H) 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H) 1.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1834] **실시예 531. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1835]

[1836] 단계 1.

[1837] DAST(4.5㎖) 중 1-(3-브로모페닐)-2-(사이클로프로폭시)에탄온(430mg, 1.69 mmol)의 용액에 MeOH(6.82㎕, 169 μmol)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃까지 가열시키고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 빙수(10㎖)로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 처리하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-브로모-3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이

플루오로-에틸]벤젠(250㎎, 54% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.67 (s, 1H) 7.60 - 7.58 (m, 1H) 7.47 - 7.44 (m, 1H) 7.33 - 7.27 (m, 1H) 3.90 (t, *J* = 12 Hz, 2H) 3.46 - 3.41 (m, 1H) 0.60 - 0.46 (m, 4H).

[1838] 단계 2.

[1839] 1,4-다이옥산(2㎖) 중 1-브로모-3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]벤젠(100㎎, 361 μ㏖) 및 트라이부틸(1-에톡시비닐)스탄난(183㎕, 541 μ㏖)의 용액에 TEA(126㎕, 902 μ㏖) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(25.3㎎, 36.1 μ㏖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 가스로 살포시키고, 이어서, 100℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 2M 수성 HCl 용액(20㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 수성 KF 용액 (10㎖)에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 염수로 처리하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에탄온(20㎎, 23% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.09 (s, 1H) 8.03 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.71 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 3.94 (t, *J* = 14 Hz, 2H) 3.44 - 3.40 (m, 1H) 2.63 (s, 3H) 0.57 - 0.44 (m, 4H).

[1840] 단계 3.

[1841] THF(4㎖) 중 1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에탄온(300㎎, 1.25 ㎜ol)의 용액에, (*R*)-2-메틸-2-프로판설핀아마이드(303㎎, 2.50 ㎜ol) 및 $Ti(OEt)_4$(1.04㎖, 4.99 ㎜ol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, MeOH(50.5㎕, 1.25 ㎜ol) 및 $LiBH_4$(29.9㎎, 1.37 ㎜ol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O(10㎖), 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 처리하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(215㎎, 49% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.49 (s, 1H) 7.46 - 7.44 (m, 3H) 4.63 - 4.57 (m, 1H) 3.94 (t, *J* = 14 Hz, 2H) 3.46 - 3.42 (m, 1H) 1.57 - 1.53 (m, 3H) 1.25 (s, 9H) 0.60 - 0.45 (m, 4H).

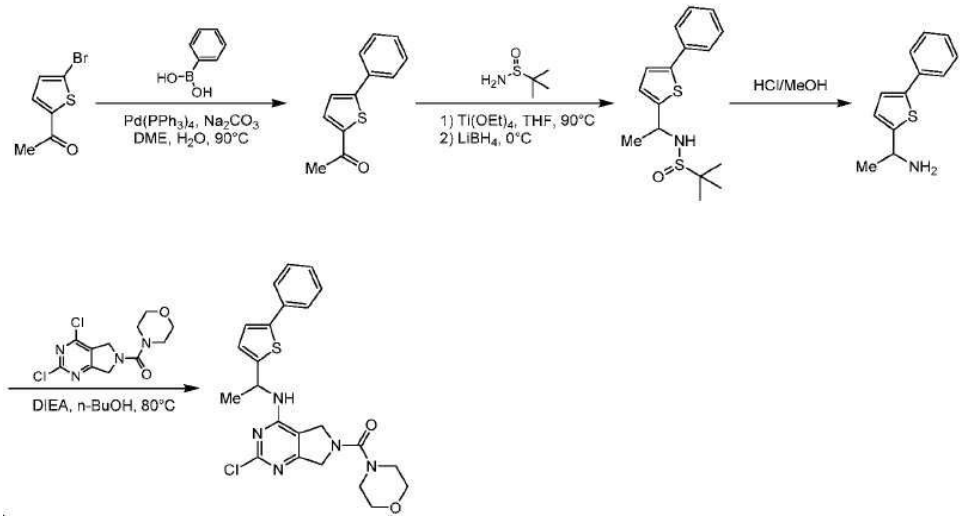
[1842] 단계 4.

[1843] MeOH(1㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(60㎎, 173 μ㏖)의 용액에 MeOH 중 HCl의 4M 용액(86.8㎕, 347 μ㏖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH 중 NaOH의 포화 용액을 pH 대략 7까지 첨가하고, 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 10:1 DCM/MeOH 혼합물에 희석시키고, 30분 동안 교반하고, 이어서, 여과시키고, 농축시켜 (1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐] 에탄아민(41.9㎎, 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{18}F_2NO$ [M+H] 계산치: 242.1; 확인치: 242.1.

[1844] 단계 5.

[1845] *t*-BuOH(1.5㎖) 중 (1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에탄아민(41.9㎎, 174 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(52.6㎎, 174 μ㏖)의 용액에 DIEA(151㎕, 868 μ㏖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 조질의 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-[2-(사이클로프로폭시)-1,1-다이플루오로-에틸]페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(7.1㎎, 8% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{29}ClF_2N_5O_3$ [M+H] 계산치: 508.1; 확인치 508.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.56 (s, 1H) 7.52 (d, *J* = 8 Hz, 1H) 7.45 - 7.38 (m, 2H) 5.43 - 5.39 (m, 1H) 4.63 (br s, 2H) 4.57 (br s, 2H) 3.96 - 3.89 (m, 2H) 3.74 - 3.71 (m, 4H) 3.37 - 3.35 (m, 5H) 1.59 (d, *J* = 8 Hz, 3H) 0.41 - 0.39 (m, 4H).

[1846] **실시예 532. [2-클로로-4-[1-(5-페닐-2-티엔일)에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노 -메탄온의 합성**



[1847]

[1848] 단계 1.

[1849] DME(10㎖) 및 H_2O(2㎖) 중 1-(5-브로모-2-티엔일)에탄온(1g, 4.88 mmol) 및 페닐보론산(713.48mg, 5.85 mmol)의 용액에 Na_2CO_3(1.55g, 14.63 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(1.13g, 975.27 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(5-페닐-2-티엔일)에탄온(750mg, 76.04% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{11}OS$ [M+H] 계산치: 203.5; 확인치 203.2.

[1850] 단계 2.

[1851] THF(7.5㎖) 중 1-(5-페닐-2-티엔일)에탄온(750mg, 3.71 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(898.80mg, 7.42 mmol) 및 $Ti(OEt)_4$(2.54g, 11.12 mmol, 2.31㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼에 0℃에서 MeOH(118.81mg, 3.71 mmol, 150.05㎕) 및 $LiBH_4$(242.31mg, 11.12 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 물(10.0㎖)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-메틸-N-[1-(5-페닐 -2-티엔일)에틸]프로판-2-설핀아마이드(385mg, 33.71% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{16}H_{22}NOS_2$ [M+H] 계산치: 308.1; 확인치 308.2.

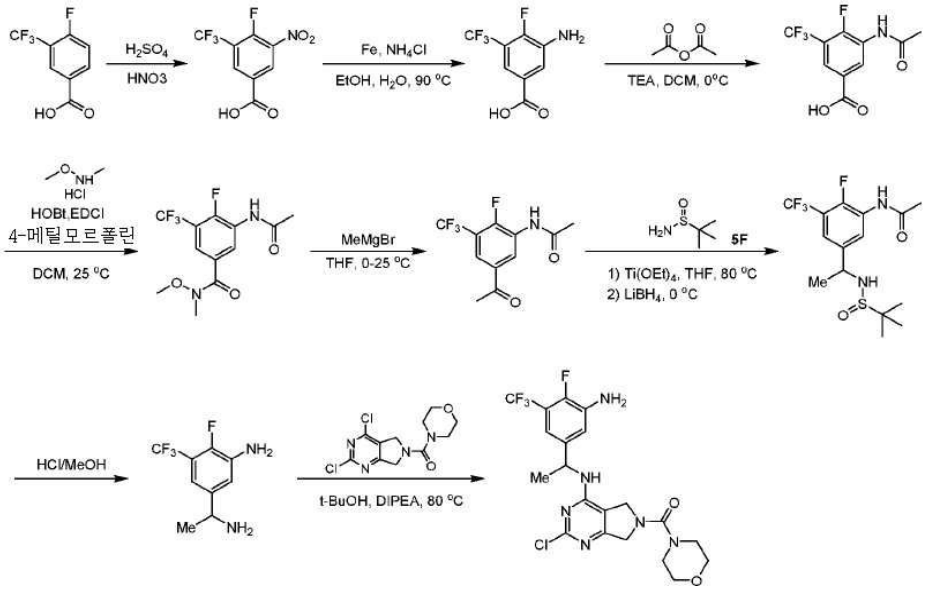
[1852] 단계 3.

[1853] HCl/MeOH(4M, 4㎖) 중 2-메틸-N-[1-(5-페닐-2-티엔일)에틸]프로판-2-설핀아마이드(380mg, 1.24 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 PH = 8이 되도록 NaOH/MeOH를 첨가하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-(5-페닐-2-티엔일)에탄 아민(250mg, 99.50% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{11}S$ [M-NH2] 계산치: 187.06; 확인치 187.1.

[1854] 단계 4.

[1855] *n*-BuOH(1.5㎖) 중 1-(5-페닐-2-티엔일)에탄아민(150mg, 737.82 μmol) 및 (2,4- 다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(246.03mg, 811.60 μmol)의 용액에 DIEA(286.07mg, 2.21 mmol, 385.54㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-(5-페닐-2-티엔일)에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노 -메탄온(50mg, 14.42% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{23}H_{25}ClN_5O_2S$ [M+H] 계산치: 470.1; 확인치 470.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.27 - 8.29 (d, *J* = 8.00, 1 H) 7.58 - 7.60 (d, J = 8.40, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 3 H) 7.26 - 7.30 (t, *J* = 7.20, 1 H) 7.03 - 7.04 (d, *J* = 3.20 Hz, 1 H) 5.54 - 5.57 (m, 1 H) 4.52 (s, 4 H) 3.60 - 3.62 (t, *J* = 4.40, 4 H) 3.22 - 3.24 (t, *J* = 4.40, 4 H) 1.60 - 1.62 (d, *J* = 7.20, 3 H).

[1856] **실시예 533. [4-[1-[3-아미노-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1857]

[1858] **단계 1.**

[1859] HNO_3(25㎖) 중 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤조산(3g, 14.42 mmol)의 혼합물에 H_2SO_4(6.90g, 70.35 mmol, 3.75㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 75℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙수(40㎖)로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 4-플루오로-3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.5g, 68.52% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (dd, *J* = 4.5, 1H), 8.47 (dd, *J* = 3.25, 1H).

[1860] 단계 2.

[1861] EtOH(10㎖) 및 H2O(5㎖) 중 4-플루오로-3-나이트로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.5g, 9.88 mmol)의 용액에 NH_4Cl(264.17mg, 4.94 mmol) 및 Fe(1.65g, 29.63 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙수(40㎖)로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 3-아미노-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.2g, 99.83% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_6F_4NO_2$ [M + H] 계산치: 224.0; 확인치 224.0.

[1862] 단계 3.

[1863] DCM(10㎖) 중 3-아미노-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.2g, 9.86 mmol)의 용액에 TEA(997.73mg, 9.86 mmol, 1.37㎖) 및 아세틸 아세테이트(3.52g, 34.51 mmol, 3.23㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 $NaHCO_3$(5㎖)를 첨가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-아세트아미도-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.6g, 99.45% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (클로로폼-*d*, 400MHz) δ ppm = 8.85 (s, *J* = 6.0 Hz 1H), 8.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.19 (m, 3H)

[1864] 단계 4.

[1865] DCM(20㎖) 중 3-아세트아미도-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(2.6g, 9.81 mmol)의 용액에 HOBt(2.65g, 19.61 mmol), 4-메틸모르폴린(2.98g, 29.42 mmol, 3.23㎖), N-메톡시메탄아민;하이드로클로라이드(1.91g, 14.27 mmol) 및 EDCI(3.76g, 19.61 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 H_2O(20㎖)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을

염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-아세트아미도-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드(1.3g, 43.01% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{12}H_{13}F_4N_2O_3$ [M + H] 계산치:309.1; 확인치 309.1.

[1866] 단계 5.

[1867] THF(10㎖) 중 3-아세트아미도-4-플루오로-N-메톡시-N-메틸-5-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드(1g, 3.24 mmol)의 용액에 LiHMDS(1M, 3.24㎖)를 0℃에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 MeMgBr(3M, 1.08㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수(2㎖)에 붓고, HCl로 pH = 4로 조절하고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-[5-아세틸-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(700mg, 81.98% 수율)를 제공하였다.

[1868] 단계 6.

[1869] THF(5㎖) 중 N-[5-아세틸-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(110mg, 417.95 μmol)의 용액에 Ti(OEt)4(286.02mg, 1.25 mmol, 260.02㎕) 및 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(101.31mg, 835.90 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. -4℃까지 냉각시킨 후, 이 혼합물에 MeOH(1㎖)이어서, LiBH4(27.31mg, 1.25 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H2O(2㎖) 및 THF(2㎖) 상에 서서히 붓고, 이어서, 셀라이트 위에서 여과시켰다. 여과 케이크를 THF로 세척하고, 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-[5-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(140mg, 90.93% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{21}F_4N_2O_2S$ [M + H] 계산치: 369.1; 확인치 369.1.

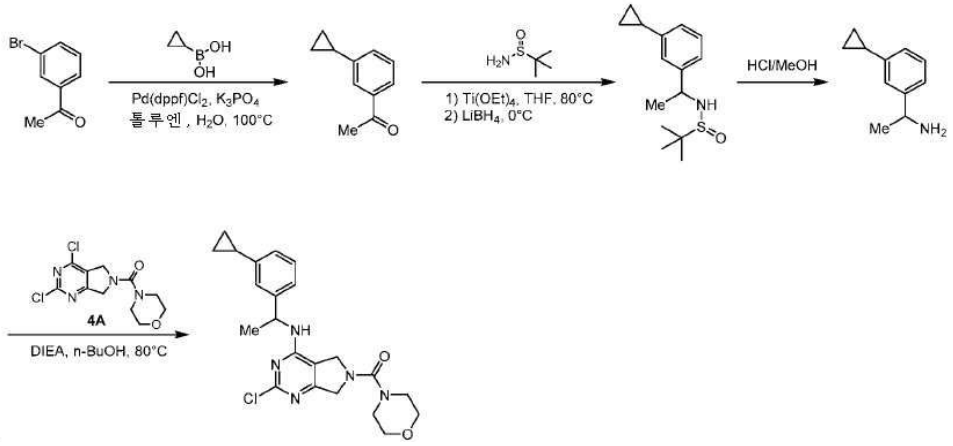
[1870] 단계 7.

[1871] MeOH(1㎖) 중 N-[5-[1-(*tert*-부틸설피닐아미노)에틸]-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐]아세트아마이드(140mg, 380.03 μmol)의 용액에 HCl/MeOH(4M, 95.01㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 MeOH(1㎖)에 용해시켰다. 이 용액에 수성 MeOH/NaOH pH = 8까지 첨가하였다. 이 용액을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 DCM/MeOH = 10/1로 세척하고, 여과시키고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 5-(1-아미노에틸)-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)아닐린(50mg, 59.22% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_9H_{11}F_4N_2$ [M + H] 계산치: 223.1; 확인치 223.1.

[1872] 단계 8.

[1873] *n*-BuOH(1㎖) 중 5-(1-아미노에틸)-2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)아닐린 2 HCl(50mg, 169.43 μmol)의 용액에 DIEA(65.69mg, 508.29 μmol, 88.53㎕) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(56.50mg, 186.37 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [4-[1-[3-아미노-4-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸아미노]-2-클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(60mg, 72.44% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{20}H_{22}ClF_4N_6O_2$ [M + H] 계산치: 489.1; 확인치 489.1; ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ = 7.07 (d, *J* = 7.9, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.0, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.5, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.4, 4H), 3.76 - 3.70 (m, 4H), 3.35 (d, *J* = 4.4, 4H), 1.53 (d, *J* = 7.0, 3H).

[1874] **실시예 534. [2-클로로-4-[1-(3-사이클로프로필페닐)에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온의 합성**



[1875]

[1876] **단계 1.**

[1877] 톨루엔(10㎖) 중 1-(3-브로모페닐)에탄온(1g, 5.02 mmol, 662.25㎕)의 용액에 사이클로프로필보론산(863.10mg, 10.05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(367.61mg, 502.40 μmol), K_3PO_4(3.20g, 15.07 mmol) 및 H_2O(0.5㎖)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 교반하고, N_2 하에 100℃까지 10시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O(10㎖)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-(3-사이클로프로필페닐)에탄온(580mg, 72.06% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{13}O$ [M + H] 계산치: 161.1; 확인치 161.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 7.73 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.27 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.00 - 1.93 (m, 1 H) 1.04 - 0.99 (m, 2 H) 0.77 - 0.73 (m, 2 H).

[1878] 단계 2.

[1879] THF(10㎖) 중 1-(3-사이클로프로필페닐)에탄온(580mg, 3.62 mmol), 2-메틸프로판-2-설핀아마이드(877.54mg, 7.24 mmol)의 혼합물에 $Ti(OEt)_4$(2.48g, 10.86 mmol, 2.25㎖)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 이 혼합물에 0℃에서 MeOH(116.00mg, 3.62 mmol, 146.50㎕) 및 $LiBH_4$(78.86mg, 3.62 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O(10㎖)로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[1-(3-사이클로프로필페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(380mg, 39.55% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{24}NOS$ [M + H] 계산치: 266.2; 확인치 266.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.22 - 7.18 (m, 1 H) 7.15 - 7.11 (m, 2 H) 6.96 - 6.94 (m, 1 H) 4.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 1.94 - 1.87 (m, 1 H) 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.22 (s, 9 H) 0.97 - 0.92 (m, 2 H) 0.70 - 0.66 (m, 2 H).

[1880] 단계 3.

[1881] HCl/MeOH(4M, 10㎖) 중 N-[1-(3-사이클로프로필페닐)에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(380mg, 1.43 mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1-(3-사이클로프로필페닐) 에탄아민 HCl(280mg, 99.04% 수율)을 제공하였다.

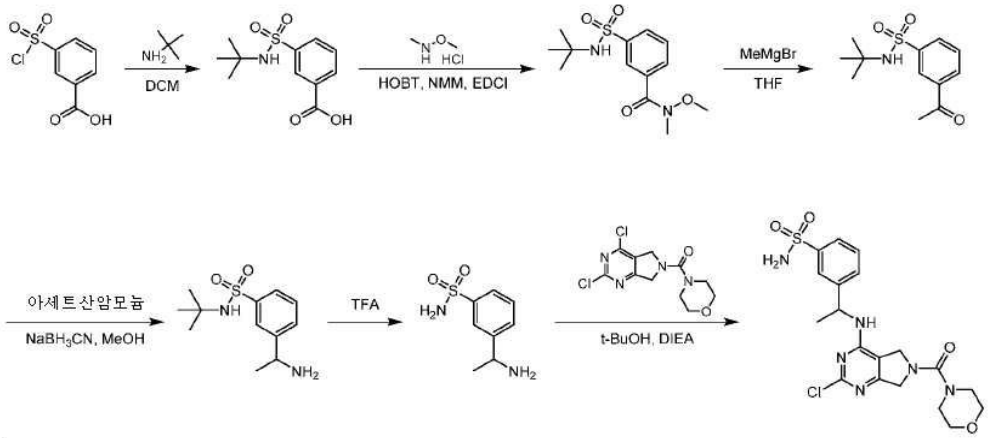
[1882] 단계 4.

[1883] *n*-BuOH(2㎖) 중 (2,4-다이클로로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-6(7H)-일)(모르폴리노)메탄온(150mg, 494.81 μmol)의 용액에 DIEA(319.76mg, 2.47 mmol, 430.94㎕) 및 1-(3-사이클로프로필페닐)에탄아민 HCl(117.39mg, 593.78 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[1-(3-사이클로프로필페닐)에틸아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-모르폴리노-메탄온(74.3mg, 34.75% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{22}H_{27}ClN_5O_2$ [M + H] 계산치: 428.2; 확인치

428.2; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 7.20 - 7.12 (m, 3 H) 6.93 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1 H) 5.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 4.59 - 4.55 (m, 4 H) 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H) 3.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 1.92 -1.86 (m, 1 H) 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 0.96 - 0.92 (m, 2 H) 0.69 - 0.65 (m, 2 H).

[1884] **실시예 535.**

3-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]벤젠설폰아마이드의 합성



[1885]

[1886] 단계 1.

[1887] DCM(10㎖) 중 3-클로로설포닐벤조산(1g, 4.53 mmol)의 용액에 2-메틸프로판-2-아민의 용액(1.16g, 15.86 mmol, 1.67㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 그리고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 동안 백색 고체가 형성되었다. 고체를 여과시키고, 10㎖의 DCM으로 세척하였다. 고체를 20㎖의 H_2O에 붓고, pH가 대략 5가 될 때까지 5N 수성 HCl을 (교반하면서) 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-(*tert*-부틸설파모일) 벤조산(0.9g, 77.17% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H) 8.13 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H) 8.05 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H) 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 1.09 (s, 9 H).

[1888] 단계 2.

[1889] DCM(15㎖) 중 3-(*tert*-부틸설파모일)벤조산(0.6g, 2.33 mmol)의 용액에 HOBt(630.17mg, 4.66 mmol) 및 N-메톡시메탄아민;하이드로클로라이드(409.43mg, 4.20 mmol)에 이어서, EDCI(894.04mg, 4.66 mmol) 및 4-메틸모르폴린(707.58mg, 7.00 mmol, 769.11㎕)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 H_2O 및 수성 NaCl로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 3-(*tert*-부틸설파모일)-N-메톡시-N-메틸-벤즈아마이드(630mg, 89.95% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{13}H_{21}N_2O_4S$ [M + H] 계산치: 301.1; 확인치 301.1; ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.24 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H) 8.00 - 7.98 (m, 1 H) 7.89 - 7.87 (m, 1 H) 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 1.25 (s, 9 H).

[1890] 단계 3.

[1891] THF(10㎖) 중 3-(*tert*-부틸설파모일)-N-메톡시-N-메틸-벤즈아마이드(0.5g, 1.66 mmol)의 용액에 MeMgBr(3M, 1.66㎖)을 -78℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서, 12시간 동안 실온까지 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl(5㎖)로 -78℃에서 반응중지시켰다. 이어서, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 3-아세틸-N-*tert*-부틸- 벤젠설폰아마이드(310mg, 72.94% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.46 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H) 8.14 - 8.09 (m, 2 H) 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 4.56 (s, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.26 (s, 9 H).

[1892] 단계 4.

[1893] MeOH(3㎖) 중 3-아세틸-N-*tert*-부틸-벤젠설폰아마이드(260㎎, 1.02 ㎜ol)의 용액에 MeOH(3㎖) 중 $NaBH_3CN$(95.99 ㎎, 1.53 ㎜ol) 및 NH_4OAc(784.91㎎, 10.18 ㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 1N HCl을 사용해서 pH 대략 2로 산성화시키고, 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물에 재용해시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 수성 층을 포화 수산화나트륨 용액을 사용해서 pH 대략 10으로 염기성화시키고, 이어서, EtOAc로 추출하고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-아미노에틸)-N-*tert*-부틸-벤젠설폰아마이드(77㎎, 29.50% 수율)를 제공하였다.

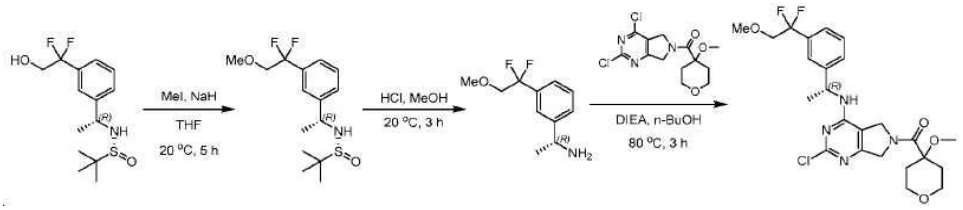
[1894] 단계 5.

[1895] TFA(2㎖) 중 3-(1-아미노에틸)-N-*tert*-부틸-벤젠설폰아마이드(77㎎, 300.35 μ㏖)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압 하에 농축시켜 3-(1-아미노에틸)벤젠설폰아마이드 TFA(90㎎, 95.34% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_8H_{13}N_2O_2S$ [M + H] 계산치: 201.1; 확인치 201.0.

[1896] 단계 6.

[1897] *n*-BuOH(1㎖) 중 3-(1-아미노에틸)벤젠설폰아마이드 TFA(90㎎, 286.37 μ㏖) 및 (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-모르폴리노-메탄온(86.81㎎, 286.37 μ㏖)의 용액에 DIEA(185.06㎎, 1.43 ㎜ol, 249.40㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제시켜 3-[1-[[2-클로로-6-(모르폴린-4-카보닐)-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일]아미노]에틸]벤젠설폰아마이드(36㎎, 26.92% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{19}H_{24}ClN_6O_4S$ [M + H] 계산치: 467.1; 확인치 467.0; ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.93 (s, 1 H) 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 5.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 4.64 - 4.57 (m, 4 H) 3.73 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H) 3.36 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H) 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

[1898] **실시예 536. [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에틸] 아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온의 합성**

[1899] 

[1900] **단계 1.**

[1901] THF(10㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(500㎎, 1.64 ㎜ol), NaH(65.49㎎, 1.64 ㎜ol)의 혼합물에 MeI(464.79㎎, 3.27 ㎜ol, 203.85㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N_2 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 20㎖의 물로 0℃에서 반응중지시키고, 이어서, EtOAc로 추출하였다. 얻어진 유기층을 30㎖의 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(200㎎, 38.24% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{15}H_{24}F_2NO_2S$ [M + H] 계산치: 320.1; 확인치 320.1; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.51 - 7.41 (m, 4H), 4.60 (qd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (br s, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H).

[1902] 단계 2.

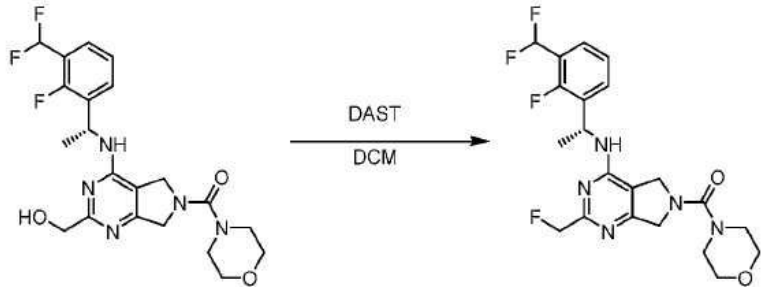
[1903] MeOH(5㎖) 중 N-[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아마이드(200㎎, 626.16 μ㏖)의 혼합물에 HCl/MeOH(4M, 313.08㎕)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 메탄올 중 NaOH로 pH = 7로 중화시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였

다. 잔사를 다이클로로메탄:메탄올(5:1)로 세척하였다. 유기 상을 합하여 감압 하에 농축시켜 (1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에탄아민(120mg, 89.04% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{11}H_{16}F_2NO$ [M + H] 계산치: 216.1; 확인치 216.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.70 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1904] 단계 3.

[1905] *n*-BuOH(2㎖) 중 (1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에탄아민(60mg, 278.76 μmol), (2,4-다이클로로-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일)-(4-메톡시테트라하이드로-피란-4-일)메탄온(92.60mg, 278.76 μmol) 및 DIEA(108.08mg, 836.28 μmol, 145.66㎕)의 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 [2-클로로-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-다이플루오로-2-메톡시-에틸)페닐]에틸]아미노]-5,7-다이하이드로피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일]-(4-메톡시테트라하이드로피란-4-일)메탄온(25mg, 16.06% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI): m/z: $C_{24}H_{30}ClF_2N_4O_4$ [M + H] 계산치:511.2; 확인치 511.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.37 - 8.25 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 4H), 3.17 및 3.13 (s, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) $^{\delta}$ ppm = -101.02 (t, *J* = 13.8 Hz), -101.06 (t, *J* = 13.8 Hz).

[1906] **실시예 540. N-[(1R)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-2-(플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 합성**

[1907] 

[1908] **단계 1.**

[1909] DCM(12.6㎖) 중 (4-{[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]아미노}-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-2-일)메탄올(420mg, 0.93 mmol)의 용액에 DAST(123㎕, 0.93 mol)를 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응중지시키고, DCM으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N-[(1*R*)-1-[3-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-2-(플루오로메틸)-6-(모르폴린-4-카보닐)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-아민(19mg, 수율=5%)을 제공하였다. LCMS (ESI): $C_{21}H_{23}F_4N_5O_2$에 대한 정확한 질량: 454.2; $[M+H]^+$=454.0 확인치; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 47.0, 3.8 Hz, 2H), 4.74 - 4.48 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1910] **생물학적 실시예**

[1911] **Bodipy-FL-GTP 회합 검정.**

[1912] 이 검정은, 화합물이 정해진 생화학적 세팅에서 KRAS-4B:GDP의 KRAS-4B:GTP로의 SOS1-매개 교환을 저해하는 역가를 조사하는데 사용되었다. 주어진 화합물에 대한 낮은 IC_{50}값은 이 검정 세팅에서 KRAS-4B에 대한 SOS1의 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자(GEF) 활성을 저해함에 있어서 상기 화합물의 높은 역가를 나타낸다.

[1913] *시약:* BODIPY FL GTP(ThermoFisher Scientific, Cat. G12411); KRAS4-B(Cytoskeleton Inc., Cat. CSRS03); SOS1(Cytoskeleton Inc., Cat. CS-GE02); *2x 검정 완충액:* 40mM Tris-HCl, pH 7.5; 100mM NaCl; 20mM $MgCl_2$; 0.1 mg/mℓ BSA; 0.02% NP-40

[1914] **검정 절차:** 시험 화합물을 DMSO에 용해시켜 20mM 마스터 스톡을 생성하였다. 상기 스톡을 100% DMSO 중 3배 연속 희석으로 희석시켜 100x 화합물 스톡을 얻었다. 각 시험 화합물 스톡의 1㎕ 스폿을 검정을 시행하기 전에 96-웰 검정 플레이트의 두 인접한 웰에 전달하였다. *반응 혼합물 준비:* 다음을 실온에서 순서대로 혼합하여 "반응 혼합물"을 얻었다(5.75mℓ 2x 교환 완충액; 3.22mℓ MilliQ ddH2O; 3㎕ 5mM BODIPY FL GTP; 230㎕ 50μM KRAS-4B; 9.203mℓ 총 용적. *반응 개시:* 80㎕의 반응 혼합물을, 위에서 열거된 농도로, 1㎕ 스폿의 DMSO 또는 1㎕ 스폿 시험 화합물을 함유하는 하프-에어리어 블랙(half-area black) 96-웰 플레이트(Corning, Cat. 3686)의 각 웰에 피펫팅하였다. 이어서, 각 웰에 20㎕의 1μM SOS1을 첨가하여 반응을 개시시켰다. GEF가 없는 대조 웰의 경우, 이것을 1x 교환 완충액으로 교체하였다. *역학 측정:* 반응물은 다음의 프로토콜 하에서 SpectraMax M2 Microplate Reader(Molecular Devices)에서 모니터링하였다: 첫 번째 판독 전에 5초 신속 원형 혼합; 61 판독, 30초 간격으로; 검정 온도: 22℃; 여기 파장: 485nm; 방출 파장: 513nm. *데이터 분석:* 시험 화합물의 존재 하에 SOS1-매개 BODIPY FL GTP 교환 곡선에 대한 *Vmax*값은 대부분의 희석 시험 샘플 칼럼 또는 DMSO 단독 대조 웰에 정규화하여 시험 화합물의 각 농도에 대한 활성 %를 제공하였다. 활성 %의 플롯 대 화합물 농도의 Log_{10}은 4-파라미터 로지스틱 모델에 대한 비선형 회귀에 의해 적합화시켰다.

[1915] <u>Bodipy-FL-GTP 회합 검정</u>(uM)

[1916] Bodipy-FL-GTP 회합 검정 결과는 하기 표 8에 나타낸다. 역가 표 기호 설명: < 1μM +; 1 내지 5μM ++; > 5μM +++.

표 8

실시예 #	Bodipy-FL-GTP 회합 검정	실시예 #	Bodipy-FL-GTP 회합 검정
실시예 1.	+	실시예 12.	+
실시예 2.	++	실시예 13.	++
실시예 3.	+	실시예 14.	+
실시예 4.	+	실시예 15.	++
실시예 5.	+	실시예 16.	+
실시예 6.	++	실시예 17.	+
실시예 7.	++	실시예 18.	+
실시예 8.	+++	실시예 19.	++
실시예 9.	+++	실시예 20.	+
실시예 10.	++	실시예 21.	+
실시예 11.	++		

블랭크 = 결정되지 않음

[1917]

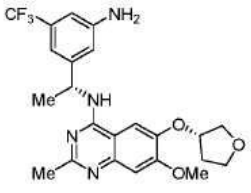
[1918] **동작 검정 모드: SOS1 뉴클레오타이드 교환 활성의 저해**

[1919] 본 검정의 목적은 KRAS의 SOS1 뉴클레오타이드 교환에 대한 화합물의 저해 활성을 특성 규명하는 것이었다. 데이터는 TR-FRET 신호에 기초한 IC_{50}값으로 보고되었다.

[1920] *주석 - 이하의 프로토콜은 본 발명의 화합물에 대한 반응으로 야생형 KRAS의 SOS1 뉴클레오타이드 교환 활성의 저해를 모니터링하기 위한 절차를 기술한다. 다른 KRAS 돌연변이체 및 RAS 아이소폼이 이용될 수 있다.*

[1921] 20mM HEPES, pH 7.5, 150mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 0.05% Tween-20, 0.1% BSA, 1mM DTT를 함유하는 검정

완충액에서, 시험 화합물의 농도 계열은 20㎕의 용적으로 384-웰 검정 플레이트에서 11회의 3배 연속 희석에 걸쳐서 100μM 내지 1.7nM에 걸쳐 생성되었다. SOS1의 정제된 태그 없는 촉매 도메인(잔기 564 내지 1049)을 먼저 100nM의 농도로 검정 완충액에 희석시키고, 이어서, 20㎕의 SOS1 함유 용액을 화합물 플레이트에 직접 분배하였다. SOS1/화합물 혼합물을 오비탈 진탕기에서 20분 일정하게 혼합하면서 실온에서 인큐베이션하여 반응이 평형에 도달하게 하였다. KRAS 혼합물은 검정 완충액에 66.7nM avi-태그화 KRAS(잔기 1 내지 169), 3.33nM 스트렙타비딘-Tb 및 333nM EDA-GTP-DY-647P1을 희석시킴으로써 준비하였다. 이 혼합물은 고유한 뉴클레오타이드 교환을 방지하기 위하여 SOS1/화합물 혼합물에 첨가하기 직전에 제조되었다. 이어서, 5㎕의 사전-인큐베이션된 SOS1/화합물 혼합물 및 7.5㎕의 KRAS 혼합물을 384-웰 저용적 흑색 둥근 바닥 플레이트에 순차 첨가하고, 30분 동안 일정하게 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광은 PerkinElmer Envision 플레이트 리더에서 측정하였다. DMSO 및 10μM의 화합물 (i)이 각각 음성 대조군 및 양성 대조군으로서 사용되었다.



화합물 (i)

[1922]

[1923] 각 화합물에 대해서 3번 반복을 행하였다. 데이터는 다음 식에 의해 정규화되었다: (양성 대조군 - 샘플 신호)/(양성 대조군 - 음성 대조군)*100. 데이터는 4-파라미터 로지스틱 피트를 사용해서 적합화시켰다.

[1924] SOS1 TR-FRET IC50 검정 결과는 하기 표 9에 나타낸다:

[1925] 표 6 기호 설명: ≤ 1μM +; > 1μM ++.

표 9

실시예 #	TR-FRET IC50	실시예 #	TR-FRET IC50
실시예 22.		실시예 283.	+
실시예 23.		실시예 284.	+
실시예 24.	+	실시예 285.	+
실시예 25.	+	실시예 286.	+
실시예 26.		실시예 287.	+
실시예 27.	+	실시예 288.	+
실시예 28.		실시예 289.	+
실시예 29.	+	실시예 290.	+
실시예 30.	+	실시예 291.	+
실시예 31.	++	실시예 292.	+
실시예 32.		실시예 293.	+
실시예 33.		실시예 294.	+
실시예 34.	++	실시예 295.	+
실시예 35.		실시예 296.	+
실시예 36.	++	실시예 297.	+
실시예 37.	+	실시예 298.	+
실시예 38.	+	실시예 299.	+
실시예 39.		실시예 300.	+
실시예 40.	++	실시예 301.	+
실시예 41.		실시예 302.	+
실시예 42.	++	실시예 303.	+
실시예 43.	++	실시예 304.	+
실시예 44.	++	실시예 305.	+
실시예 45.	+	실시예 306.	+
실시예 46.	++	실시예 307.	+
실시예 47.	+	실시예 308.	+

[1926]

실시예 48., 166.	+	실시예 309.	+
실시예 49.	+	실시예 310.	+
실시예 50.	++	실시예 311.	+
실시예 51.	+	실시예 312.	+
실시예 52.	+	실시예 313.	+
실시예 53.	++	실시예 314.	+
실시예 54., 110.	++	실시예 315.	+
실시예 55.	+	실시예 316.	+
실시예 56.	+	실시예 317.	
실시예 57.	++	실시예 318.	+
실시예 58.	+	실시예 319.	+
실시예 59.	+	실시예 320.	+
실시예 60.	++	실시예 321.	+
실시예 61.	++	실시예 322.	+
실시예 62.	++	실시예 323.	+
실시예 63.	++	실시예 324.	+
실시예 64.	++	실시예 325.	+
실시예 65.	+	실시예 326.	+
실시예 66.	++	실시예 327.	+
실시예 67.	++	실시예 328.	+
실시예 68.	+	실시예 329.	+
실시예 69.	++	실시예 330.	+
실시예 70.	++	실시예 331.	+
실시예 71.	+	실시예 332.	+
실시예 72.	+	실시예 333.	+
실시예 73.	+	실시예 334.	+
실시예 74.	+	실시예 335.	+
실시예 75.	+	실시예 336.	+

[1927]

[1928]

실시예 76.	++	실시예 337.	+
실시예 77.	+	실시예 338.	+
실시예 78.	+	실시예 339.	+
실시예 79.		실시예 340.	+
실시예 80.	++	실시예 341.	+
실시예 81.	+	실시예 342.	+
실시예 82.	+	실시예 343.	+
실시예 83.	++	실시예 344.	+
실시예 84.	++	실시예 345.	+
실시예 85.	++	실시예 346.	+
실시예 86.	+	실시예 347.	+
실시예 87.	++	실시예 348.	+
실시예 88.		실시예 349.	+
실시예 89.	+	실시예 350.	+
실시예 90.	++	실시예 351.	
실시예 91.	++	실시예 352.	
실시예 92.	++	실시예 353.	+
실시예 93.	+	실시예 354.	+
실시예 94.	+	실시예 355.	+
실시예 95.	++	실시예 356.	+
실시예 96.	++	실시예 357.	+
실시예 97.	++	실시예 358.	+
실시예 98.		실시예 359.	+
실시예 99.	+	실시예 360.	+
실시예 100.	+	실시예 361.	
실시예 101.	+	실시예 362.	+
실시예 102.	++	실시예 363.	+
실시예 103.	++	실시예 364.	+

실시예 104.	+	실시예 365.	+
실시예 105.		실시예 366.	+
실시예 106.		실시예 367.	+
실시예 107.	+	실시예 368.	+
실시예 108.	+	실시예 369.	+
실시예 109.	+	실시예 370.	+
실시예 111.	++	실시예 371.	+
실시예 112.	++	실시예 372.	+
실시예 113.	++	실시예 373.	+
실시예 114.		실시예 374.	+
실시예 115.	++	실시예 375.	+
실시예 116.	+	실시예 376.	+
실시예 117.		실시예 377.	+
실시예 118.	+	실시예 378.	+
실시예 119.	+	실시예 379.	+
실시예 120.	++	실시예 380.	+
실시예 121.	+	실시예 381.	+
실시예 122.	++	실시예 382.	+
실시예 123.	+	실시예 383.	+
실시예 124.	+	실시예 384.	+
실시예 125.	+	실시예 385.	+
실시예 126.	++	실시예 386.	+
실시예 127.	++	실시예 387.	+
실시예 128.	+	실시예 388.	+
실시예 129.	+	실시예 389.	+
실시예 130.	+	실시예 390.	+
실시예 131.	+	실시예 391.	+
실시예 132.	+	실시예 392.	+

[1929]

[1930]

실시예 133.	++	실시예 393.	+
실시예 134.	+	실시예 394.	+
실시예 135.	++	실시예 395.	+
실시예 136.	++	실시예 396.	+
실시예 137.	+	실시예 397.	+
실시예 138.	+	실시예 398.	+
실시예 139.	+	실시예 399.	+
실시예 140.	++	실시예 400.	+
실시예 141.	+	실시예 401.	+
실시예 142.	+	실시예 402.	+
실시예 143.	+	실시예 403.	+
실시예 144.		실시예 404.	+
실시예 145.	+	실시예 405.	+
실시예 146.	+	실시예 406.	+
실시예 147.	++	실시예 407.	+
실시예 148.	+	실시예 408.	+
실시예 149.		실시예 409.	+
실시예 150.	+	실시예 410.	+
실시예 151.	+	실시예 411.	+
실시예 152.	+	실시예 412.	+
실시예 153.		실시예 413.	+
실시예 154.	+	실시예 414.	+
실시예 155.		실시예 415.	+
실시예 156.		실시예 416.	+
실시예 157.		실시예 417.	+
실시예 158.		실시예 418.	+
실시예 159.	+	실시예 419.	+
실시예 160.	+	실시예 420.	+

[1931]

실시예 161.		실시예 421.	+
실시예 162.	+	실시예 422.	+
실시예 163.	+	실시예 423.	+
실시예 164.		실시예 424.	+
실시예 165.	+	실시예 425.	+
실시예 167.	+	실시예 426.	+
실시예 168.	+	실시예 427.	+
실시예 169.	+	실시예 428.	+
실시예 170.	+	실시예 429.	+
실시예 171.	+	실시예 430.	+
실시예 172.	+	실시예 431.	+
실시예 173.	++	실시예 432.	+
실시예 174.	++	실시예 433.	+
실시예 175.	++	실시예 434.	+
실시예 176.	+	실시예 435.	+
실시예 177.	+	실시예 436.	+
실시예 178.	+	실시예 437.	+
실시예 179.	+	실시예 438.	+
실시예 180.	+	실시예 439.	+
실시예 181.	+	실시예 440.	+
실시예 182.	+	실시예 441.	+
실시예 183.	+	실시예 442.	+
실시예 184.	+	실시예 443.	++
실시예 185.	+	실시예 444.	+
실시예 186.		실시예 445.	+
실시예 187.		실시예 446.	+
실시예 188.	++	실시예 447.	+
실시예 189.	++	실시예 448.	+

[1932]

실시예 190.	++	실시예 449.	+
실시예 191.	++	실시예 450.	+
실시예 192.	++	실시예 451.	+
실시예 193.	++	실시예 452.	+
실시예 194.	++	실시예 453.	+
실시예 195.	++	실시예 454.	+
실시예 196.	++	실시예 455.	+
실시예 197.	++	실시예 456.	+
실시예 198.	++	실시예 457.	+
실시예 199.	++	실시예 458.	+
실시예 200.	++	실시예 459.	+
실시예 201.	++	실시예 460.	+
실시예 202.	++	실시예 461.	+
실시예 203.	++	실시예 462.	++
실시예 204.	+	실시예 463.	+
실시예 205.	++	실시예 464.	+
실시예 206.	++	실시예 465.	++
실시예 207.	++	실시예 466.	+
실시예 208.	++	실시예 467.	+
실시예 209.	++	실시예 468.	+
실시예 210.	++	실시예 469.	+
실시예 211.	++	실시예 470.	+
실시예 212.	++	실시예 471.	+
실시예 213.	++	실시예 472.	++
실시예 214.	++	실시예 473.	++
실시예 215.	++	실시예 474.	++
실시예 216.	++	실시예 475.	++
실시예 217.	++	실시예 476.	+

[1933]

실시예 218.	++	실시예 477.	+
실시예 219.	+	실시예 478.	+
실시예 220.	++	실시예 479.	+
실시예 221.	+	실시예 480.	++
실시예 222.	++	실시예 481.	++
실시예 223.	+	실시예 482.	+
실시예 224.	++	실시예 483.	+
실시예 225.	+	실시예 484.	+
실시예 226.	++	실시예 485.	+
실시예 227.	+	실시예 486.	+
실시예 228.	+	실시예 487.	+
실시예 229.	++	실시예 488.	+
실시예 230.	++	실시예 489.	+
실시예 231.	++	실시예 490.	+
실시예 232.	++	실시예 491.	+
실시예 233.	++	실시예 492.	+
실시예 234.	++	실시예 493.	+
실시예 235.	+	실시예 494.	++
실시예 236.	++	실시예 495.	++
실시예 237.		실시예 496.	+
실시예 238.	++	실시예 497.	++
실시예 239.	+	실시예 498.	++
실시예 240.	+	실시예 499.	++
실시예 241.	+	실시예 500.	+
실시예 242.	+	실시예 501.	+
실시예 243.	++	실시예 502.	+
실시예 244.		실시예 503.	+
실시예 245.	++	실시예 504.	+

실시예 246.	++	실시예 505.	++
실시예 247.	++	실시예 506.	+
실시예 248.	++	실시예 507.	+
실시예 249.	++	실시예 508.	+
실시예 250.	++	실시예 509.	+
실시예 251.		실시예 510.	+
실시예 252.	++	실시예 511.	++
실시예 253.	++	실시예 512.	
실시예 254.	++	실시예 513.	
실시예 255.	+	실시예 514.	++
실시예 256.	+	실시예 515.	++
실시예 257.	+	실시예 516.	++
실시예 258.	+	실시예 517.	+
실시예 259.	+	실시예 518.	+
실시예 260.	+	실시예 519.	+
실시예 261.	+	실시예 520.	++
실시예 262.	+	실시예 521.	++
실시예 263.	+	실시예 522.	+
실시예 264.	+	실시예 523.	+
실시예 265.	+	실시예 524.	+
실시예 266.	+	실시예 525.	+
실시예 267.	+	실시예 526.	+
실시예 268.	+	실시예 527.	+
실시예 269.	+	실시예 528.	+
실시예 270.	+	실시예 529.	+
실시예 271.		실시예 530.	
실시예 272.	+	실시예 531.	+
실시예 273.	+	실시예 532.	++

[1934]

실시예 274.	+	실시예 533.	++
실시예 275.	+	실시예 534.	++
실시예 276.	+	실시예 535.	++
실시예 277.		실시예 536.	+
실시예 278.	+	실시예 537.	+
실시예 279.	+	실시예 538.	+
실시예 280.	+	실시예 539.	+
실시예 281.	+	실시예 540.	+
실시예 282.	+		

[1935] 블랭크 = 결정되지 않음

[1936] **역가 검정: 표면 플라스몬 공명(SPR)을 이용한 SOS1에 대한 본 발명의 화합물의 결합 친화도의 측정**

[1937] SPR 검정의 목적은 센서 칩에 고정화된 SOS1 촉매 도메인(잔기 564 내지 1049)에 대한 화합물의 직접 결합을 측정하기 위한 것이었다. 데이터는 평형 해리 상수(K_d) 값으로 보고되었다.

[1938] GE Biacore 8K SPR 기기를 이용해서, avi-태그화 SOS1 촉매 도메인 단백질을, 0.01M HEPES, 0.15M NaCl 및 0.05% v/v 계면활성제 P20을 함유하는 검정 완충액에서 스트렙타비딘-코팅된 SPR 센서 칩 상에 대략 6000 반응 단위(response unit: RU)의 수준까지 고정화시켰다. 2% DMSO를 함유하는 검정 완충액에서, 시험 화합물의 농도 계열은 10회의 2-배 희석에 걸쳐서 5μM 내지 4.9nM에 걸쳐서 생성되었다. 각 시험 화합물에 대해서, 후속의 이중 기준 차감 동안 사용하기 위하여 별도의 0μM 샘플을 생성하였다. 각 시험 화합물에 대해서 연속하여, SOS1와의 회합을 모니터링하기 위하여 50㎕/분의 유량으로 고정화된 SOS1 단백질 위로 개별 희석 샘플을 흐르게 하였다. SOS1 단백질로부터의 결합된 시험 화합물의 해리는, 센서 표면 위에 검정 완충액을 흐르게 하고 화합물이 없는 경우에 보이는 기준선 수준으로 도로 결합 신호의 감소를 모니터링함으로써 즉시 모니터링하였다. 이것은 각 시리즈의 모든 화합물 희석물에 대해서 반복하였다. 시험 화합물 농도에 대한 결합 수준 반응은 회합 단계의 말기 직전에 기록하였고, 생성된 2차 플롯은 각 화합물 연속 희석에 대해서 생성된 시험 화합물 농도 대 결합 반응 수준을 나타낸다. 이 데이터는 시험 화합물과 SOS1 간의 가역적 평형 1:1 결합을 기술하는 모델에 적합화시켜, 상호작용에 대한 K_d값의 추정치를 수득하였다.

[1939] 표면 플라스몬 공명(SPR)를 이용한 SOS1 결과는 하기 표 10에 나타낸다:

[1940] 표 7 기호 설명: ≤ 0.4 μM +; > 0.4μM++.

표 10

실시예 #	SOS1 SPR 평형 Kd	실시예 #	SOS1 SPR 평형 Kd
실시예 22.	+	실시예 283.	+
실시예 23.	++	실시예 284.	+
실시예 24.	+	실시예 285.	+
실시예 25.	+	실시예 286.	+
실시예 26.	++	실시예 287.	+
실시예 27.	++	실시예 288.	+
실시예 28.	+	실시예 289.	+
실시예 29.	+	실시예 290.	+
실시예 30.	+	실시예 291.	++
실시예 31.	+	실시예 292.	+
실시예 32.	+	실시예 293.	+
실시예 33.		실시예 294.	+
실시예 34.	++	실시예 295.	+
실시예 35.	++	실시예 296.	+
실시예 36.	++	실시예 297.	+
실시예 37.	+	실시예 298.	+
실시예 38.		실시예 299.	+
실시예 39.	+	실시예 300.	+
실시예 40.	++	실시예 301.	
실시예 41.	+	실시예 302.	+
실시예 42.	++	실시예 303.	+
실시예 43.	++	실시예 304.	+
실시예 44.	++	실시예 305.	+
실시예 45.	++	실시예 306.	+
실시예 46.	++	실시예 307.	+
실시예 47.	+	실시예 308.	

[1941]

실시예 48., 166.	+	실시예 309.	+
실시예 49.	+	실시예 310.	+
실시예 50.	++	실시예 311.	+
실시예 51.	+	실시예 312.	+
실시예 52.	+	실시예 313.	+
실시예 53.	++	실시예 314.	+
실시예 54., 110.		실시예 315.	+
실시예 55.		실시예 316.	+
실시예 56.		실시예 317.	
실시예 57.		실시예 318.	+
실시예 58.		실시예 319.	+
실시예 59.	+	실시예 320.	+
실시예 60.	+	실시예 321.	+
실시예 61.	+	실시예 322.	+
실시예 62.	+	실시예 323.	+
실시예 63.	+	실시예 324.	+
실시예 64.	++	실시예 325.	+
실시예 65.	++	실시예 326.	+
실시예 66.	++	실시예 327.	+
실시예 67.	++	실시예 328.	+
실시예 68.	+	실시예 329.	+
실시예 69.	++	실시예 330.	+
실시예 70.	++	실시예 331.	+
실시예 71.	+	실시예 332.	++
실시예 72.	++	실시예 333.	+
실시예 73.	+	실시예 334.	+
실시예 74.	+	실시예 335.	+

[1942]

실시예 75.	+	실시예 336.	+
실시예 76.	++	실시예 337.	+
실시예 77.	++	실시예 338.	+
실시예 78.	+	실시예 339.	+
실시예 79.	+	실시예 340.	+
실시예 80.	++	실시예 341.	+
실시예 81.	+	실시예 342.	+
실시예 82.	+	실시예 343.	+
실시예 83.	++	실시예 344.	+
실시예 84.	+	실시예 345.	+
실시예 85.	++	실시예 346.	+
실시예 86.	+	실시예 347.	+
실시예 87.	++	실시예 348.	+
실시예 88.	+	실시예 349.	+
실시예 89.	+	실시예 350.	+
실시예 90.	++	실시예 351.	+
실시예 91.	++	실시예 352.	+
실시예 92.	+	실시예 353.	+
실시예 93.	+	실시예 354.	+
실시예 94.	+	실시예 355.	+
실시예 95.	++	실시예 356.	+
실시예 96.	+	실시예 357.	+
실시예 97.	++	실시예 358.	+
실시예 98.	+	실시예 359.	+
실시예 99.	++	실시예 360.	+
실시예 100.	+	실시예 361.	
실시예 101.	+	실시예 362.	+
실시예 102.	++	실시예 363.	+

[1943]

실시예 103.	+	실시예 364.	+
실시예 104.	+	실시예 365.	+
실시예 105.	++	실시예 366.	+
실시예 106.	+	실시예 367.	+
실시예 107.	+	실시예 368.	
실시예 108.	+	실시예 369.	+
실시예 109.		실시예 370.	+
실시예 111.		실시예 371.	
실시예 112.		실시예 372.	
실시예 113.		실시예 373.	
실시예 114.		실시예 374.	+
실시예 115.	+	실시예 375.	+
실시예 116.	+	실시예 376.	+
실시예 117.	++	실시예 377.	+
실시예 118.	++	실시예 378.	+
실시예 119.	+	실시예 379.	
실시예 120.	++	실시예 380.	+
실시예 121.	+	실시예 381.	+
실시예 122.	++	실시예 382.	+
실시예 123.	+	실시예 383.	+
실시예 124.	+	실시예 384.	+
실시예 125.	+	실시예 385.	+
실시예 126.	++	실시예 386.	+
실시예 127.	+	실시예 387.	+
실시예 128.	+	실시예 388.	+
실시예 129.	+	실시예 389.	+
실시예 130.	+	실시예 390.	+
실시예 131.	+	실시예 391.	+

[1944]

실시예 132.	+	실시예 392.	+
실시예 133.	++	실시예 393.	+
실시예 134.	+	실시예 394.	+
실시예 135.	++	실시예 395.	+
실시예 136.	++	실시예 396.	+
실시예 137.	+	실시예 397.	+
실시예 138.	+	실시예 398.	+
실시예 139.	+	실시예 399.	+
실시예 140.	+	실시예 400.	+
실시예 141.	+	실시예 401.	+
실시예 142.	+	실시예 402.	+
실시예 143.	+	실시예 403.	+
실시예 144.	+	실시예 404.	+
실시예 145.	+	실시예 405.	+
실시예 146.	+	실시예 406.	+
실시예 147.	+	실시예 407.	+
실시예 148.	+	실시예 408.	+
실시예 149.	+	실시예 409.	+
실시예 150.	++	실시예 410.	+
실시예 151.		실시예 411.	+
실시예 152.	+	실시예 412.	+
실시예 153.	+	실시예 413.	+
실시예 154.	+	실시예 414.	+
실시예 155.	+	실시예 415.	+
실시예 156.	+	실시예 416.	+
실시예 157.	+	실시예 417.	+
실시예 158.	+	실시예 418.	+
실시예 159.	+	실시예 419.	+

[1945]

실시예 160.	+	실시예 420.	+
실시예 161.	+	실시예 421.	+
실시예 162.	+	실시예 422.	+
실시예 163.	+	실시예 423.	+
실시예 164.	+	실시예 424.	+
실시예 165.	+	실시예 425.	+
실시예 167.	+	실시예 426.	++
실시예 168.	+	실시예 427.	+
실시예 169.	+	실시예 428.	+
실시예 170.	+	실시예 429.	+
실시예 171.	+	실시예 430.	+
실시예 172.	+	실시예 431.	+
실시예 173.	++	실시예 432.	+
실시예 174.	++	실시예 433.	+
실시예 175.	++	실시예 434.	+
실시예 176.		실시예 435.	+
실시예 177.		실시예 436.	+
실시예 178.	+	실시예 437.	+
실시예 179.	+	실시예 438.	+
실시예 180.	+	실시예 439.	+
실시예 181.	+	실시예 440.	+
실시예 182.	+	실시예 441.	
실시예 183.	+	실시예 442.	+
실시예 184.	+	실시예 443.	
실시예 185.	++	실시예 444.	+
실시예 186.	++	실시예 445.	++
실시예 187.	+	실시예 446.	+
실시예 188.		실시예 447.	+

[1946]

실시예 189.		실시예 448.	+
실시예 190.		실시예 449.	+
실시예 191.		실시예 450.	+
실시예 192.		실시예 451.	+
실시예 193.	+	실시예 452.	+
실시예 194.	++	실시예 453.	+
실시예 195.		실시예 454.	+
실시예 196.		실시예 455.	+
실시예 197.		실시예 456.	+
실시예 198.		실시예 457.	+
실시예 199.		실시예 458.	+
실시예 200.		실시예 459.	+
실시예 201.		실시예 460.	+
실시예 202.		실시예 461.	+
실시예 203.		실시예 462.	
실시예 204.		실시예 463.	+
실시예 205.	+	실시예 464.	
실시예 206.		실시예 465.	
실시예 207.		실시예 466.	+
실시예 208.		실시예 467.	+
실시예 209.		실시예 468.	+
실시예 210.		실시예 469.	+
실시예 211.		실시예 470.	++
실시예 212.	++	실시예 471.	+
실시예 213.		실시예 472.	
실시예 214.		실시예 473.	
실시예 215.		실시예 474.	
실시예 216.		실시예 475.	

[1947]

실시예 217.		실시예 476.	+
실시예 218.		실시예 477.	+
실시예 219.	+	실시예 478.	+
실시예 220.		실시예 479.	+
실시예 221.	++	실시예 480.	
실시예 222.	++	실시예 481.	
실시예 223.	+	실시예 482.	++
실시예 224.		실시예 483.	+
실시예 225.	+	실시예 484.	+
실시예 226.	+	실시예 485.	+
실시예 227.	+	실시예 486.	+
실시예 228.	+	실시예 487.	+
실시예 229.	++	실시예 488.	+
실시예 230.		실시예 489.	+
실시예 231.	++	실시예 490.	+
실시예 232.	++	실시예 491.	+
실시예 233.	++	실시예 492.	+
실시예 234.	++	실시예 493.	+
실시예 235.	++	실시예 494.	
실시예 236.	++	실시예 495.	
실시예 237.	++	실시예 496.	++
실시예 238.	++	실시예 497.	
실시예 239.	+	실시예 498.	
실시예 240.	+	실시예 499.	
실시예 241.	+	실시예 500.	
실시예 242.		실시예 501.	
실시예 243.		실시예 502.	
실시예 244.		실시예 503.	

[1948]

실시예 245.		실시예 504.	++
실시예 246.	++	실시예 505.	++
실시예 247.	++	실시예 506.	
실시예 248.	++	실시예 507.	+
실시예 249.		실시예 508.	+
실시예 250.	++	실시예 509.	
실시예 251.		실시예 510.	+
실시예 252.		실시예 511.	
실시예 253.		실시예 512.	
실시예 254.	++	실시예 513.	
실시예 255.	+	실시예 514.	
실시예 256.	+	실시예 515.	
실시예 257.	+	실시예 516.	
실시예 258.		실시예 517.	
실시예 259.	+	실시예 518.	
실시예 260.	+	실시예 519.	
실시예 261.	+	실시예 520.	
실시예 262.	+	실시예 521.	
실시예 263.	+	실시예 522.	+
실시예 264.	+	실시예 523.	+
실시예 265.	+	실시예 524.	
실시예 266.	+	실시예 525.	+
실시예 267.		실시예 526.	+
실시예 268.		실시예 527.	+
실시예 269.		실시예 528.	++
실시예 270.	+	실시예 529.	+
실시예 271.		실시예 530.	+
실시예 272.	+	실시예 531.	

[1949]

실시예 273.		실시예 532.	
실시예 274.	+	실시예 533.	
실시예 275.	++	실시예 534.	
실시예 276.	++	실시예 535.	
실시예 277.		실시예 536.	
실시예 278.	+	실시예 537.	+
실시예 279.	++	실시예 538.	+
실시예 280.	+	실시예 539.	++
실시예 281.	+	실시예 540.	+
실시예 282.	+		

[1950] 블랭크 = 결정되지 않음

[1951] **역가 검정: pERK**

[1952] 본 검정의 목적은 세포에서의 SOS1 기능을 저해하는 시험 화합물의 능력을 측정하기 위한 것이다. SOS1은 수용체 타이로신 키나제 활성화에 대한 반응으로 RAS·GDP에서 RAS·GTP로의 전환을 촉매함으로써 RAS 단백질을 활성화시킨다. RAS의 활성화는 트레오닌 202 및 타이로신 204에서의 ERK의 인산화(pERK) 증가를 초래하는 일련의 세포 신호전달 사건을 유도한다. 이하에 기재된 절차는 PC-9 세포(EGFR Ex19Del)에서 시험 화합물에 대한 반응으로 세포 pERK의 수준을 측정한다.

[1953] PC-9 세포는 ATCC에서 권장하는 배지와 절차를 이용해서 성장시키고 유지하였다. 화합물 첨가 전날에, 세포를 384-웰 세포 배양 플레이트에 플레이팅하고(40㎕/웰), 37℃, 5% CO_2 인큐베이터에서 하룻밤 성장시켰다. 시험 화합물은 10mM의 최고 농도로 DMSO에 10회의 3배 희석시켜 제조하였다. 검정 당일에, 40 nL의 시험 화합물을 Echo550 액체 핸들러(LabCyte)를 이용해서 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 시험 화합물의 농도는 두 벌로 시험하였고, 최고 시험 농도는 10μM이었다. 화합물 첨가 후에, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 배양 배지를 제거하고, 인산염 완충 식염수로 한번 세척하였다.

[1954] 세포 pERK 수준은 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 검정 키트(PerkinElmer)를 이용해서 결정하였다. 세포를, 600 RPM으로 실온에서 15분 동안 진탕하면서 25㎕ 용해 완충액에 용해시켰다. 용해물(10㎕)을 384-웰 Opti-plate(PerkinElmer)로 옮기고, 5㎕ 억셉터 믹스를 첨가하였다. 플레이트를 1000 RPM으로 1분 동안 원심분리시키고, 어두운 곳에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 이 인큐베이션 후에, 5㎕의 도너 믹스를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 1000 RPM으로 1분 동안 원심분리시키고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 신호는 표준 AlphaLISA 세팅을 이용해서 Envision 플레이트 리더(PerkinElmer) 상에서 판독하였다. 원시 데이터의 분석은 Excel(Microsoft) 및 Prism(GraphPad)에서 수행하였다. 신호는 화합물 농도의 로그 10에 대해서 플로팅하고, 4-파라미터 S자형 농도 반응 모델을 적합화시킴으로써 IC_{50}을 결정하였다.

[1955] SOS1 pERK IC50 검정 결과는 하기 표 11에 나타낸다.

[1956] 표 8 기호 설명: ≤ 1 μM +; > 1 μM ++.

표 11

실시예 #	SOS1 pERK IC50	실시예 #	SOS1 pERK IC50
실시예 22.	+	실시예 283.	+
실시예 23.	++	실시예 284.	+
실시예 24.	+	실시예 285.	+
실시예 25.		실시예 286.	+
실시예 26.		실시예 287.	+
실시예 27.		실시예 288.	+
실시예 28.		실시예 289.	+
실시예 29.	+	실시예 290.	+
실시예 30.	++	실시예 291.	+
실시예 31.	++	실시예 292.	+
실시예 32.	+	실시예 293.	+
실시예 33.		실시예 294.	+
실시예 34.	+	실시예 295.	+
실시예 35.	++	실시예 296.	+
실시예 36.	++	실시예 297.	+
실시예 37.	+	실시예 298.	++
실시예 38.	+	실시예 299.	+
실시예 39.	+	실시예 300.	+
실시예 40.	++	실시예 301.	+
실시예 41.	+	실시예 302.	+
실시예 42.		실시예 303.	+
실시예 43.		실시예 304.	++
실시예 44.		실시예 305.	++
실시예 45.	+	실시예 306.	+
실시예 46.	++	실시예 307.	+
실시예 47.	+	실시예 308.	++

[1957]

실시예 48., 166.	++	실시예 309.	+
실시예 49.	+	실시예 310.	+
실시예 50.		실시예 311.	+
실시예 51.	+	실시예 312.	+
실시예 52.	+	실시예 313.	+
실시예 53.	++	실시예 314.	++
실시예 54., 110.	++	실시예 315.	+
실시예 55.	++	실시예 316.	+
실시예 56.	++	실시예 317.	+
실시예 57.	++	실시예 318.	++
실시예 58.	+	실시예 319.	+
실시예 59.	+	실시예 320.	+
실시예 60.	+	실시예 321.	+
실시예 61.	+	실시예 322.	+
실시예 62.	+	실시예 323.	+
실시예 63.		실시예 324.	+
실시예 64.		실시예 325.	+
실시예 65.	+	실시예 326.	+
실시예 66.		실시예 327.	+
실시예 67.		실시예 328.	+
실시예 68.	+	실시예 329.	+
실시예 69.		실시예 330.	+
실시예 70.	+	실시예 331.	+
실시예 71.	+	실시예 332.	++
실시예 72.	+	실시예 333.	+
실시예 73.	+	실시예 334.	+
실시예 74.		실시예 335.	+
실시예 75.	+	실시예 336.	++

[1958]

[1959]

실시예 76.		실시예 337.	++
실시예 77.	+	실시예 338.	+
실시예 78.	+	실시예 339.	+
실시예 79.		실시예 340.	+
실시예 80.		실시예 341.	+
실시예 81.		실시예 342.	+
실시예 82.	+	실시예 343.	+
실시예 83.	+	실시예 344.	+
실시예 84.	+	실시예 345.	
실시예 85.		실시예 346.	
실시예 86.	+	실시예 347.	
실시예 87.	+	실시예 348.	++
실시예 88.		실시예 349.	++
실시예 89.		실시예 350.	+
실시예 90.		실시예 351.	+
실시예 91.	+	실시예 352.	++
실시예 92.	++	실시예 353.	+
실시예 93.	+	실시예 354.	+
실시예 94.	+	실시예 355.	++
실시예 95.		실시예 356.	+
실시예 96.		실시예 357.	+
실시예 97.	++	실시예 358.	
실시예 98.		실시예 359.	+
실시예 99.		실시예 360.	++
실시예 100.		실시예 361.	
실시예 101.	+	실시예 362.	+
실시예 102.	+	실시예 363.	+
실시예 103.		실시예 364.	+

실시예 104.	+	실시예 365.	+
실시예 105.		실시예 366.	+
실시예 106.		실시예 367.	
실시예 107.	+	실시예 368.	+
실시예 108.	+	실시예 369.	
실시예 109.	++	실시예 370.	+
실시예 111.	++	실시예 371.	+
실시예 112.	++	실시예 372.	+
실시예 113.		실시예 373.	
실시예 114.		실시예 374.	+
실시예 115.	+	실시예 375.	+
실시예 116.		실시예 376.	+
실시예 117.		실시예 377.	+
실시예 118.	+	실시예 378.	++
실시예 119.	++	실시예 379.	+
실시예 120.	++	실시예 380.	++
실시예 121.		실시예 381.	+
실시예 122.		실시예 382.	++
실시예 123.	+	실시예 383.	+
실시예 124.		실시예 384.	+
실시예 125.	+	실시예 385.	+
실시예 126.	+	실시예 386.	+
실시예 127.		실시예 387.	+
실시예 128.	+	실시예 388.	+
실시예 129.	+	실시예 389.	++
실시예 130.	++	실시예 390.	+
실시예 131.	+	실시예 391.	+
실시예 132.	+	실시예 392.	++

[1960]

실시예 133.		실시예 393.	++
실시예 134.	+	실시예 394.	+
실시예 135.	++	실시예 395.	+
실시예 136.		실시예 396.	+
실시예 137.	+	실시예 397.	+
실시예 138.	+	실시예 398.	++
실시예 139.		실시예 399.	++
실시예 140.	+	실시예 400.	+
실시예 141.		실시예 401.	+
실시예 142.	+	실시예 402.	+
실시예 143.		실시예 403.	+
실시예 144.		실시예 404.	+
실시예 145.	+	실시예 405.	++
실시예 146.	+	실시예 406.	+
실시예 147.		실시예 407.	+
실시예 148.	+	실시예 408.	+
실시예 149.		실시예 409.	+
실시예 150.		실시예 410.	+
실시예 151.	+	실시예 411.	+
실시예 152.		실시예 412.	+
실시예 153.		실시예 413.	+
실시예 154.		실시예 414.	+
실시예 155.		실시예 415.	+
실시예 156.		실시예 416.	+
실시예 157.		실시예 417.	+
실시예 158.		실시예 418.	+
실시예 159.		실시예 419.	+
실시예 160.	+	실시예 420.	+

[1961]

실시예 161.		실시예 421.	+
실시예 162.		실시예 422.	+
실시예 163.		실시예 423.	+
실시예 164.		실시예 424.	++
실시예 165.	+	실시예 425.	
실시예 167.	+	실시예 426.	
실시예 168.	+	실시예 427.	
실시예 169.	+	실시예 428.	
실시예 170.	+	실시예 429.	+
실시예 171.	+	실시예 430.	+
실시예 172.		실시예 431.	
실시예 173.		실시예 432.	
실시예 174.		실시예 433.	+
실시예 175.		실시예 434.	+
실시예 176.	+	실시예 435.	++
실시예 177.	++	실시예 436.	+
실시예 178.		실시예 437.	+
실시예 179.	+	실시예 438.	+
실시예 180.	+	실시예 439.	+
실시예 181.	+	실시예 440.	+
실시예 182.		실시예 441.	++
실시예 183.	+	실시예 442.	++
실시예 184.	+	실시예 443.	++
실시예 185.	++	실시예 444.	++
실시예 186.	++	실시예 445.	++
실시예 187.	++	실시예 446.	++
실시예 188.	++	실시예 447.	++
실시예 189.	++	실시예 448.	++

[1962]

실시예 190.	++	실시예 449.	+
실시예 191.		실시예 450.	+
실시예 192.		실시예 451.	+
실시예 193.	++	실시예 452.	+
실시예 194.	+	실시예 453.	+
실시예 195.	++	실시예 454.	+
실시예 196.	++	실시예 455.	+
실시예 197.	++	실시예 456.	+
실시예 198.		실시예 457.	+
실시예 199.	++	실시예 458.	+
실시예 200.	++	실시예 459.	+
실시예 201.	++	실시예 460.	+
실시예 202.	++	실시예 461.	
실시예 203.	++	실시예 462.	++
실시예 204.	++	실시예 463.	++
실시예 205.	+	실시예 464.	++
실시예 206.	++	실시예 465.	++
실시예 207.		실시예 466.	+
실시예 208.		실시예 467.	++
실시예 209.	++	실시예 468.	+
실시예 210.	++	실시예 469.	+
실시예 211.	++	실시예 470.	+
실시예 212.	+	실시예 471.	+
실시예 213.	++	실시예 472.	++
실시예 214.	++	실시예 473.	++
실시예 215.	++	실시예 474.	++
실시예 216.	++	실시예 475.	++
실시예 217.		실시예 476.	++

[1963]

실시예 218.	++	실시예 477.	+
실시예 219.	+	실시예 478.	+
실시예 220.	++	실시예 479.	+
실시예 221.	++	실시예 480.	++
실시예 222.	++	실시예 481.	++
실시예 223.	+	실시예 482.	++
실시예 224.	++	실시예 483.	++
실시예 225.	+	실시예 484.	+
실시예 226.	++	실시예 485.	+
실시예 227.	+	실시예 486.	++
실시예 228.	++	실시예 487.	
실시예 229.	++	실시예 488.	
실시예 230.	++	실시예 489.	+
실시예 231.	++	실시예 490.	+
실시예 232.	++	실시예 491.	+
실시예 233.	++	실시예 492.	+
실시예 234.	++	실시예 493.	+
실시예 235.	++	실시예 494.	++
실시예 236.	++	실시예 495.	++
실시예 237.	++	실시예 496.	+
실시예 238.	++	실시예 497.	++
실시예 239.	++	실시예 498.	+
실시예 240.	+	실시예 499.	+
실시예 241.	+	실시예 500.	++
실시예 242.	++	실시예 501.	++
실시예 243.	++	실시예 502.	++
실시예 244.	++	실시예 503.	++
실시예 245.	++	실시예 504.	++

[1964]

실시예 246.	++	실시예 505.	++
실시예 247.	++	실시예 506.	+
실시예 248.	++	실시예 507.	++
실시예 249.	++	실시예 508.	++
실시예 250.	++	실시예 509.	++
실시예 251.	++	실시예 510.	++
실시예 252.	++	실시예 511.	
실시예 253.		실시예 512.	
실시예 254.	++	실시예 513.	
실시예 255.	+	실시예 514.	
실시예 256.	+	실시예 515.	
실시예 257.	++	실시예 516.	++
실시예 258.	+	실시예 517.	++
실시예 259.	+	실시예 518.	++
실시예 260.	+	실시예 519.	++
실시예 261.	+	실시예 520.	++
실시예 262.	+	실시예 521.	++
실시예 263.	+	실시예 522.	+
실시예 264.	++	실시예 523.	+
실시예 265.	+	실시예 524.	++
실시예 266.	++	실시예 525.	+
실시예 267.	+	실시예 526.	+
실시예 268.	++	실시예 527.	++
실시예 269.	++	실시예 528.	+
실시예 270.	++	실시예 529.	++
실시예 271.	++	실시예 530.	
실시예 272.	+	실시예 531.	+
실시예 273.	+	실시예 532.	++

[1965]

실시예 274.	+	실시예 533.	+
실시예 275.	++	실시예 534.	++
실시예 276.	++	실시예 535.	++
실시예 277.	++	실시예 536.	+
실시예 278.	+	실시예 537.	+
실시예 279.	+	실시예 538.	++
실시예 280.	+	실시예 539.	++
실시예 281.	+	실시예 540.	
실시예 282.	+		

[1966] 블랭크 = 결정되지 않음

[1967] **SOS1 저해제(화합물 A)의 단독 그리고 KRAS^{G12C} 저해제 MRTX1257와 조합한 생체내 종양 세포 성장에 대한 효과**

[1968] 목적: 누드 마우스에서 인간 비소세포 폐암(NSCLC) NCI-H358 이종이식 모델에서의 경구 투여 후의 SOS1 저해제인 화합물 A의 단독 그리고 KRAS G12C 저해제인 MRTX1257와 조합한 효능을 평가하기 위함.

[1969] 방법: 생체내 종양 세포 성장에 대한 본 발명의 SOS1 저해제(화합물 A)의 효과는 암컷 balb/c 무흉선 누드 마우스(6 내지 8주령)를 이용한 NSCLC NCI-H358 이종이식 모델에서 평가하였다. 마우스의 옆구리에 50% 매트리겔(matrigel) 중 H358 종양 세포(5^{e6} 세포/마우스)를 피하 이식하였다. 일단 종양이 대략 200㎣의 평균 크기에 도달하면, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하고 시험 물품 또는 비히클(2% HPMC, 50mM 시트르산나트륨 완충액 pH 4 중 0.1% tween)을 투여하였다. 체중 및 종양 용적(디지털 캘리퍼스 사용)을 연구 종료점까지 주 2회 측정하였다. 화합물은 경구 위관 영양법으로 매일 투여하였다.

[1970] 결과: 도 1a는 50 및 250 mg/kg po(종양 성장 저해, TGI = 각각 44 및 78%)의 화합물 A 및 10 mg/kg(76%)의 MRTX1257의 반복된 매일 투여의 효능을 나타낸다. 250 mg/kg의 화합물 A 및 단일 제제로서의 MRTX1257은, Graphpad Prism 소프트웨어에서 사후 터키 검정을 통한 다중 비교와 함께 종양 용적의 통상의 일원 ANOVA에 의해 평가한 바, 비히클 대조군과 비교해서 유의한 종양 성장 저해를 초래하였고, 각각 ***$p \leq 0.001$ 및 *$p \leq 0.05$였다. H358 모델에 대해서는, 50 mg/kg의 MRTX1257이 퇴행을 달성하였으므로, 따라서 화합물 A에 의한 병용 효과를 관찰하기 위하여 차선의 용량이 사용되었음에 주목한다.

[1971] 조합하여 투여된 경우, 10 mg/kg의 MRTX1257와 함께 50 mg/kg의 화합물 A는 21%의 평균 퇴행을 일으켰다. 연구의 말기에, 병용군에서의 7/10 마우스가 기준선으로부터 종양 퇴행 > 10% 저감을 달성하였다.

[1972] 모든 치료는 체중에 의한 평가로서 연구의 지속 기간 동안 내성이 좋았다(도 1b). 도 1c는 MRTX1257의 구조를 나타낸다. MRTX1257은 상업적으로 입수 가능하다(CAS 번호 2206736-04-9).

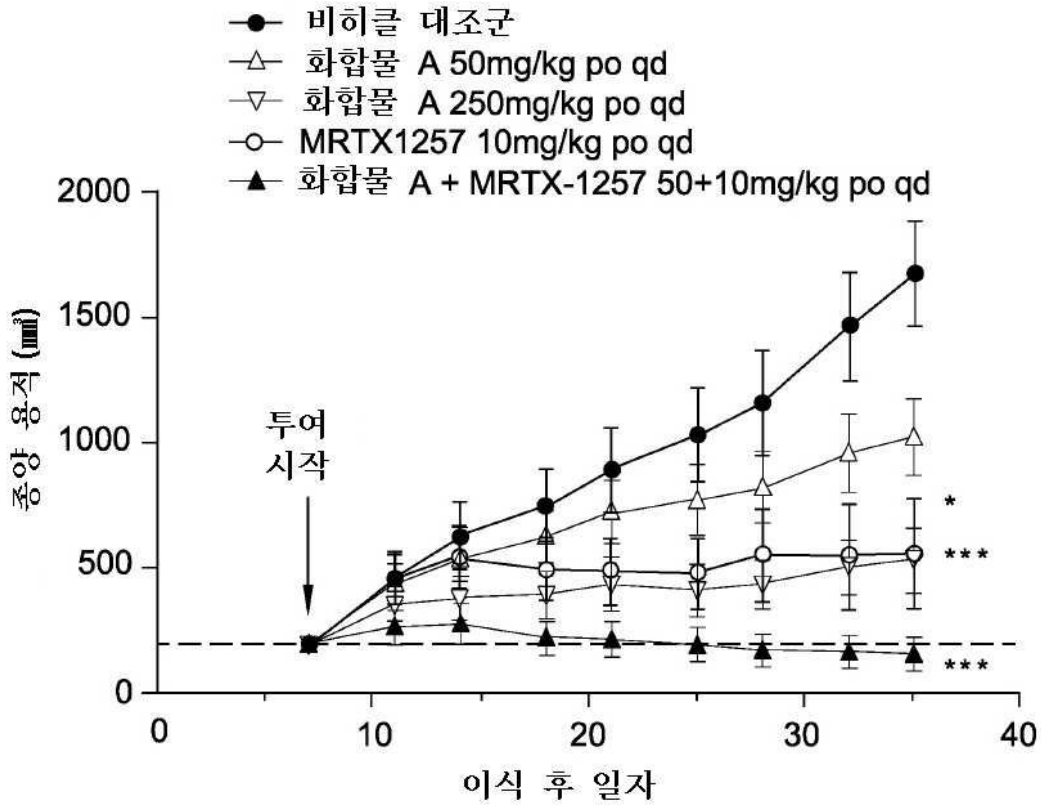
[1973] 결론: 화합물 A는 50 mg/kg 및 250 mg/kg으로 매일 경구 투여 후 NCI-H358 비소세포 폐암 이종이식 모델에서 통계학적으로 유의한 용량-의존적 효능을 나타내었다. MRTX1257은 또한 매일 10 mg/kg의 차선의 용량으로 이 모델에서 효능을 나타내었다. MRTX1257와 조합한 단일 제제로서의 화합물 A는 내성이 좋았고, 이 병용 요법은 연구의 말기에 7/10 종양 퇴행을 초래하였다.

[1974] **등가물**

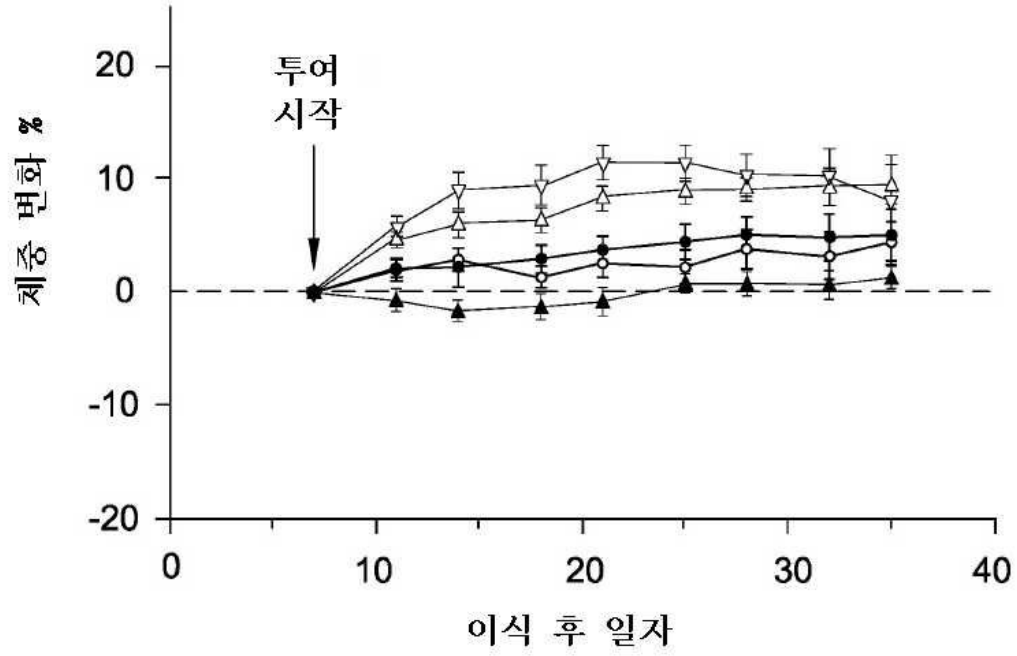
[1975] 본 발명은 위에서 제시된 구체적인 실시형태와 관련하여 설명되었지만, 이의 많은 대안, 변형 및 기타 변경은 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 모든 대안, 변형 및 변경은 본 발명의 정신과 범위 내에 들어가는 것으로 의도된다.

도면

도면1a


비히클 대조군
화합물 A 50mg/kg po qd
화합물 A 250mg/kg po qd
MRTX1257 10mg/kg po qd
화합물 A + MRTX-1257 50+10mg/kg po qd
종양 용적 (㎣)
2000
1500
1000
500
0
투여
시작
*
***
***
0
10
20
30
40
이식 후 일자

도면1b


체중 변화 %
20
10
0
-10
-20
투여
시작
0
10
20
30
40
이식 후 일자

도면1c

