



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월19일
(11) 등록번호 10-2769567
(24) 등록일자 2025년02월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/4035 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7013571
(22) 출원일자(국제) 2016년10월20일
심사청구일자 2021년10월20일
(85) 번역문제출일자 2018년05월14일
(65) 공개번호 10-2018-0063895
(43) 공개일자 2018년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/001507
(87) 국제공개번호 WO 2017/068412
국제공개일자 2017년04월27일
- (30) 우선권주장
1518676.0 2015년10월21일 영국(GB)
1611351.6 2016년06월30일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
W02015108861 A1
- (73) 특허권자
오츠카 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
- (72) 발명자
베르디니, 발레리오
영국 씨비4 0큐에이 캄브리지 밀턴 로드 캄브리지
싸이언스 파크 436
벽, 일디코 마리아
영국 씨비4 0큐에이 캄브리지 밀턴 로드 캄브리지
싸이언스 파크 436
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장수길, 이석재

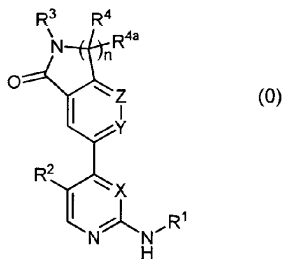
전체 청구항 수 : 총 42 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 단백질 키나제 억제제로서의 벤조락탐 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (0)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드 또는 호변이성질체를 제공한다.



화합물은 ERK1/2 키나제의 억제제이고, ERK1/2-매개된 상태의 치료에 유용할 것이다. 따라서 화합물은 요법, 특히 암의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 409/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자

데이, 제임스 에드워드 하비

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

그리피스-존스, 샬롯 마리

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

하이트만, 토마스 다니엘

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

하워드, 스티븐

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

머레이, 크리스토퍼 윌리엄

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

노튼, 데이비드

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

오렐리, 마르크

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

울포드, 엘리슨 조-안

영국 씨비4 0큐에이 캠프리지 밀턴 로드 캠프리지
싸이언스 파크 436

쿠크, 마이클 리암

영국 엔지11지엠프 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오
시티 시그니처 디스커버리 리미티드

커슨, 데이비드

영국 엔지11지엠프 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오
시티 시그니처 디스커버리 리미티드

언니언스, 스튜어트 토마스

영국 엔지11지엠프 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오
시티 시그니처 디스커버리 리미티드

샤논, 조나단 마틴

영국 엔지11지엠프 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오
시티 시그니처 디스커버리 리미티드

왓츠, 존 폴

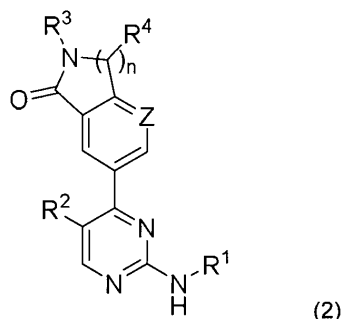
영국 엔지11지엠프 노팅엄 페니풋 스트리트 바이오
시티 시그니처 디스커버리 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (2)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서

n은 1 또는 2이고;

Z는 C-R^z 및 N으로부터 선택되고;

R^z는 수소; 할로겐; 메톡시; 및 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

R¹은

- t는 0 또는 1이고; Alk¹은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 -(Alk¹)_t-Cyc¹; 및

- 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁵로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 C₁₋₆ 비-시클릭 탄화수소 기

로부터 선택되고;

Cyc¹은 (a) 0, N, S, S(O) 및 S(O)₂으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 9원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, 0, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 3 내지 7원 모노시클릭 카르보시클릭 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; NH(Hyd¹); N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기이고;

R²는 수소; 할로겐; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C₁₋₃ 탄화수소 기로부터 선택되고;

R³은 수소 또는 기 L¹⁻⁷이고;

R⁴는 수소; 메톡시; 및 히드록시, 아미노, 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노, 시클릭 아미노 기 또는 메톡시로 임

의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되며; 여기서 시클릭 아미노 기는 질소 고리원 및 임의로 O, N 및 S로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리원을 함유하는 포화 4-7원 헤테로시클릭 기이며, 여기서 시클릭 아미노 기는 그의 질소 고리원을 통해 C_{1-3} 알킬에 연결되며, 여기서 시클릭 아미노 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환되며; 단 1개 이하의 R^4 는 수소 또는 메틸 이외의 것일 수 있고;

L^1 은 결합; Alk^2 , Alk^2-O 및 $Alk^2-C(=O)$ 로부터 선택되며, 여기서 Alk^2 는 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^7 은

- 수소;
- CO_2H ;
- NR^8R^9 ;
- 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기; 및
- 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

로부터 선택되고;

R^8 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 C_{1-4} 탄화수소 기는 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, 및 O 및 N으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 1-2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 모노- C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, 및 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리는 각각 1-2개의 히드록시 또는 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되고;

R^9 는

- 수소;
- 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기; 및
- 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

로부터 선택되거나;

또는 NR^8R^9 는 4 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의

로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고;

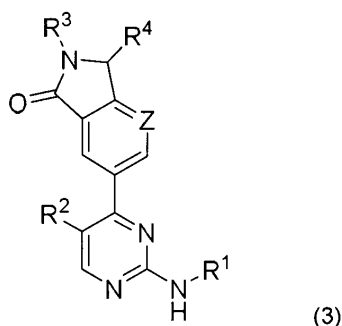
R^{10} 은:

- 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;
- R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;
- 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노; 아미노; $-NH(Hyd^1)$; $-N(Hyd^1)_2$; 및 $-(O)_v-Hyd^1$ (여기서 v 는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음); 및
- 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택된다.

청구항 2

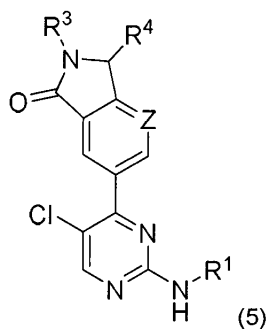
제1항에 있어서, 화학식 (3)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 Z 는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

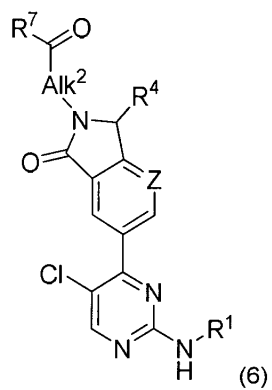
제1항에 있어서, 화학식 (5)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^1, R^3, R^4 및 Z 는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 4

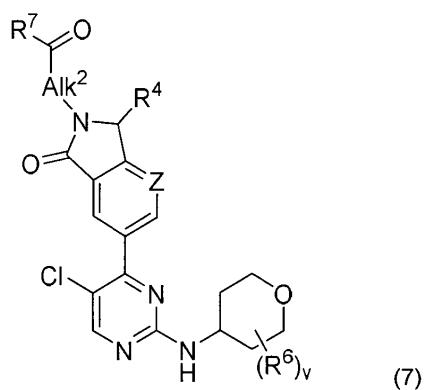
제1항에 있어서, 화학식 (6)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^1 , R^4 , R^7 , Alk^2 및 Z 는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 5

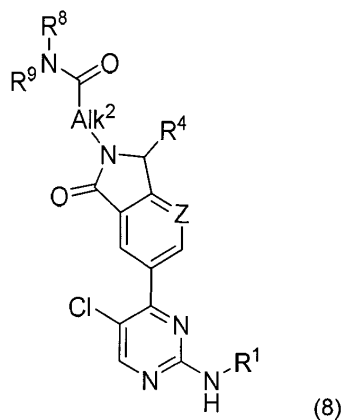
제1항에 있어서, 화학식 (7)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^4 , R^6 , R^7 , Alk^2 및 Z 는 제1항에 정의된 바와 같고, v 는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 6

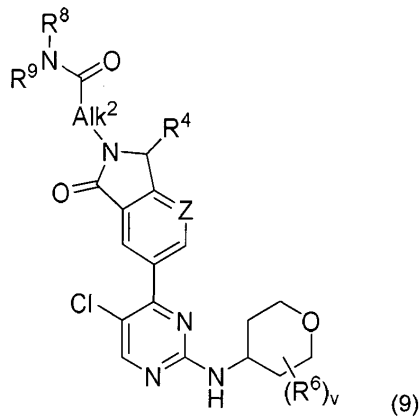
제1항에 있어서, 화학식 (8)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^1 , R^4 , R^8 , R^9 , Alk^2 및 Z 는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (9)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



여기서 R^4 , R^6 , R^8 , R^9 , Alk^2 , Z 는 제1항에 정의된 바와 같고, v 는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 8

제7항에 있어서,

R^4 는 수소이고,

v 는 0이고;

R^8 은 수소이고;

R^9 는 히드록시 및 페닐 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이고, 페닐 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고;

R^{10} 은 플루오린, 메틸, 메톡시 및 디메틸아미노로부터 선택되고;

Alk^2 는 CH_2 및 $CH(CH_3)$ 로부터 선택되고;

Z 는 CH인 화합물.

청구항 9

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산;

N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로부틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로헥실)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(3-페닐피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,7-나프티리딘-7-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(7-플루오로-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로프로필)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로펜틸)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{1H,2H,3H,4H-피롤로[1,2-a]피라진-2-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,5-디메틸모르폴린-4-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-메틸부탄-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[(2S)-2-(트리플루오로메틸) 피페리딘-1-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(4-메틸옥산-4-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로프로필프로판-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(2-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,2-디메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸펜탄-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3-메틸펜탄-3-일)아세트아미드;

- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(옥타히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-{옥타히드로시클로펜타[b]피롤-1-일}-2-옥소에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(옥산-4-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2R)-2-메틸시클로프로필]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-{옥타히드로시클로펜타[c]피롤-2-일}-2-옥소에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(2-{2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,6-디메틸옥산-4-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸옥산-4-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-메틸 시클로부틸)아세트아미드;
- 2-(2-{8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-페닐 에틸)아세트아미드;
- 2-[2-(아제판-1-일)-2-옥소에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-2-벤즈아제핀-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-클로로-2-메톡시페닐)메틸] 아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(5-클로로-2-메톡시페닐)메틸] 아세트아미드;
- 2-{2-[(4aR,8aR)-데카히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실프로판-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-플루오로페닐)프로판-2-일]아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로 나프탈렌-1-일] 아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1,2,3,4-테트라히드로 나프탈렌-1-일] 아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(5-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-클로로페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸] 아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(1-메틸시클로펜틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(1-메틸 시클로부틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-클로로페닐) 프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로펜틸-N-메틸아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로 퀴놀린-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2-메톡시페닐)메틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1,1-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[4-(1,3-티아졸-2-일)피페리딘-1-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(3-페닐아제티딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-페닐프로판-2-일) 아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[(3S)-3-페닐피페리딘-1-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[(3R)-3-페닐피페리딘-1-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(4-페닐피페리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-에틸아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,2-디메틸옥산-4-일)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1,4-벤족사제핀-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-1-페닐 프로판-2-일) 아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐 에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-페닐에틸] 아세트아미드;

N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시에틸) 아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐시클로부틸) 아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3-페닐옥세탄-3-일)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-[1-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-[1-(히드록실메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[8-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

N-[2-(tert-부틸아미노)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로프로필프로판-2-일)-N-메틸아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-메틸아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;

N-tert-부틸-N-메틸-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥실아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(옥솔란-2-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-히드록시프로필)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-[2-(tert-부톡시)에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(시클로헥틸옥시)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(피롤리딘-2-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드;
- (2R)-N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸프로판아미드;
- N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-메틸프로판아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 7-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온;
- 2-(시클로프로필메틸)-6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-벤질-N-메틸-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-메틸-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐에틸) 아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸 아세트아미드;
- 7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온;
- tert-부틸-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트;
- tert-부틸-2-(6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트;
- 6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 포르메이트 염;
- tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트;
- 3-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로필]-2,3-디히드로-1H-이소

인돌-1-온;

tert-부틸-2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥실-N-메틸아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(2-{4-아자스피로[2.5] 옥탄-4-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로프로필-N-메틸아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥실 아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-에틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸부탄-2-일)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로펜틸 아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(옥산-4-일)아세트아미드;

6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

N-tert-부틸-N-메틸-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

N-tert-부틸-2-(6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸 아세트아미드;

6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

tert-부틸-4-[(5-클로로-4-{3-옥소-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일}피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카복실레이트;

6-{5-클로로-2-[(2,3-디히드로록시프로필)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-

- 2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(1,3-디히드로시프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(2-메톡시에틸)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{2-[(1-아세틸피페리딘-4-일)아미노]-5-클로로피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥솔란-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-[2-(tert-부틸아미노)-5-클로로피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-[5-클로로-2-(시클로헥실아미노)피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-(5-클로로-2-{[트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-(5-클로로-2-{[시스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{2-[(1-아세틸아제티딘-3-일)아미노]-5-클로로피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(2,2-디메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온
- 6-{5-클로로-2-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(3-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-[5-클로로-2-({8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-[5-클로로-2-({2-옥사스포로[3.3]헵탄-6-일)아미노]피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-tert-부틸-N-메틸-2-(6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-시클로프로필-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)

에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-에틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(피페리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 히드로클로라이드;

6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트이트;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-[2-(3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(에테닐)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(프로프-1-엔-2-일)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(프로판-2-일)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[2-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-1-페녹시프로판-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실에틸)-N-메틸아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-페닐에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시에틸)-N-(2-페닐에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-에틸-

1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[4-(히드록시메틸)-1,3-티아졸-2-일]메틸}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-히드록시-3-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리딘-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸-4-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[1-(프로

관-2-일)-1H-피라졸-4-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(6-메틸피리딘-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,5-디메틸페닐)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4,5-디메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피라진-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-7-일}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-에틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[2-(프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(히드록시메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-시아노피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메틸피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히

드록시-3-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-2-일)프로판-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]에틸}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리미딘-5-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{5H, 6H, 7H-시클로펜타[b]피리딘-5-일}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-{이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일}에틸)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥실)아세트아미드; (트랜스 라세미);

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥실)아세트아미드; (시스 라세미);

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2S)-2-히드록시-1-(티오펜-2-일)프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(피리딘-2-일)프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(티오펜-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(티오펜-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히

드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥실)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,5-디메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드;

N-[(1R)-1-(3-tert-부틸페닐)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시시클로헥실]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로헥실]아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4-시클로프로필피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-

- (1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-시아노피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-에틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)시클로헥실]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-에톡시피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-에틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드 TFA;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-3-히드록시프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-{이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}에틸)아세트아미드;
- tert-부틸-3-{1-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트;
- tert-부틸-(S)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트;
- tert-부틸-(R)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피페리딘-3-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(R)-1-((S)-피페리딘-3-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(R)-1-((R)-피페리딘-3-일)에틸]아세트아미드;
- N-[1-(1-아세틸피페리딘-3-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- N-[(R)-1-((S)-1-아세틸피페리딘-3-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- N-[(R)-1-((R)-1-아세틸피페리딘-3-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아미노]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 메틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(옥산-3-일)메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(옥산-4-일)메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시시클로헥실]메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(시클로헥실메틸]아세트아미드;

N-[(1-아세틸피페리딘-3-일)메틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-시클로헥실에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-(히드록시메틸)시클로헥실)메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(S)-(1-히드록시시클로프로필)(페닐)메틸]아세트아미드;

N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥솔란-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(옥솔란-3-일)메틸]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(옥솔란-2-일)메틸]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{2-[(1-아세틸아제티딘-3-일)아미노]-5-클로로피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(1S,2S)-2-히드록시시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{2-[(1-아세틸피페리딘-4-일)아미노]-5-클로로피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-{2-[(3S)-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-{2-[(3R)-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-(5-클로로-2-{[2-(프로판-2-일)옥산-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-브로모-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-브로모-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)프로필]-3-히드록시프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-3-히드록시프로판아미드;

(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-에톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;

- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(3-메톡시페닐)메틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(2-(3-메톡시페닐)프로판-2-일)프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(5-메톡시-2-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[5-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1-히드록시시클로프로필)(페닐)메틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[2-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

- 2-[6-(5-클로로-2-[(3R,4S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2R)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(2-히드록시-2-메틸프로필]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(2-히드록시프로필]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(2-아세트아미도에틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(2-시아노에틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(시아노메틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(2-히드록시에틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(1-(히드록시메틸)시클로프로필]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{2-[(1-아세틸피페리딘-4-일]아미노}-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-{6-[5-클로로-2-[(2-옥사스포로[3.3]헵탄-6-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

- 2-[6-(5-클로로-2-[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(3R)-옥산-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-메톡시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2S,3R)-3-히드록시부탄-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(3S)-옥산-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시부탄-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(1-(히드록시메틸)시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-{6-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- (2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- (2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{6-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-[6-(피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4-메틸-4-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-시아노페닐)-프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-페닐에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-페닐에틸]아세트아미드;

(트랜스) 2-{2-[(4aS,8aR)-데카히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[2-(메톡시메틸)페닐]메틸}아세트아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세틸]-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-카르보니트릴;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐부탄-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,3-디히드로-1-벤조푸란-3-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[2-(히드록시메틸)페닐]메틸}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[2-(2-히드록시에톡시)페닐]메틸}아세트아미드;

3-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세틸]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-카르보니트릴;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-3-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-3-페닐프로판-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시-1-페닐프로필)-아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(4-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-3-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{2-히드록시-1-[4-(프로판-2-일옥시)페닐]에틸}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-시클로헥실-2-히드록시에틸]-아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-2-(2-메틸페닐)에틸]-아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]-아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-2-메틸-1-페닐프로필]-아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[3,3-디플루오로-1-(히드록시메틸)시클로부틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(3-메틸-3-페닐아제티딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-3-(2-히드록시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-7-플루오로-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-(2-벤질-1-히드록시프로판-2-일)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-페닐부탄-2-일)아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시-1-{이미다조[1,2-a]피리딘-8-일}에틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-디히드로-2-벤조푸란-4-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-시클로프로필페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-에틸페닐)-2-히드록시프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,3-디히드록시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(옥솔란-2-일)페닐]에틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-[2-(7-클로로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;
- N-(2-아미노에틸)-N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(2-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[3-(히드록시메틸)페닐]메틸}아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-시아노페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1R)-5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1S)-5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-{2-[1-(아미노메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[7-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(히드록시메틸)페닐]에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[4-(에톡시메틸)페닐]메틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피리미딘-5-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(3-프로폭시페닐)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[5-플루오로-2-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[3-(에탄술포닐)페닐]메틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피리딘-4-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-시클로프로필페닐)메틸]아세트아미드;
- N-[(1R)-1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메톡시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메톡시-5-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피리딘-3-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[3-(1,3-티아졸-2-일)페닐]메틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-피롤-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(4-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(1H-피롤-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2-플루오로페닐)메틸]아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,4-디메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-메탄술포닐페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(퀴녹살린-6-일)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(2-메틸프로필)페닐]에틸}아세트아미드;
- N-[1-(4-tert-부틸페닐)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-시아노페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{4-(히드록시메틸)페닐}메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-7-일)에틸]아세트아미드;
- N-(1-{[1,1'-비페닐]-4-일}에틸)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(3-플루오로페닐)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피페리딘-1-일)페닐]에틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-프로폭시페닐)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(3-메톡시페닐)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{2-[3-(히드록시메틸)페닐]프로판-2-일}아세트아미드;

- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-히드록시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐]에틸]아세트아미드;
- N-[(1R)-1-[3-(2-아미노에톡시)페닐]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-페닐프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트아미드;
- N-(5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(5-시아노-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(4-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-({4-[(티오펜-2-일)메틸]페닐}메틸)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐피롤리딘-3-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,5-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- N-[(1,3-벤조티아졸-5-일)메틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

- 2-(2-{10-아자트리시클로[6.3.1.02,7]도데카-2,4,6-트리엔-10-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-3,3-디메틸부탄-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-4-페닐부탄-2-일)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-프로폭시페닐)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-프로폭시페닐)에틸]아세트아미드;
- (2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(피리딘-2-일)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{2-[4-(피리미딘-2-일)페닐]프로판-2-일]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{5H,6H,7H,8H,9H-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{[3-(피리미딘-2-일)페닐]메틸}아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(나프탈렌-2-일)메틸]아세트아미드;
- 4-{[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]메틸}-N-시클로프로필벤즈아미드;
- N-{[4-(아제티딘-1-카르보닐)페닐]메틸}-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3,3-트리플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(피리딘-3-일)프로판-2-일]아세트아미드;

- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{4-옥소-3H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H, 9H-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-에톡시페닐)-2-히드록시프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-시클로프로폭시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드 (상대 시스 입체화학);
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-[3-(히드록시메틸)-3-메틸아제티딘-1-일]-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]-N-메틸아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시프로필]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(메톡시메틸)페닐]에틸]아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-비스(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드;
- 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-(2-히드록시에틸)-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-

1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-페닐에틸)아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;

2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-tert-부틸-N-메틸아세트아미드;

3-(2-아미노에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;

2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;

2-[(1S)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-[(1R)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-((S)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드;

2-((R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-((R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-((S)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

6-(5-클로로-2-{[4-(디메틸아미노)시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

6-(5-클로로-2-{[3-(히드록시메틸)시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

(트랜스) 6-(5-클로로-2-{[(3R,4S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

(시스) 6-(5-클로로-2-{[(3S,4S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-

일]-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-3-(히드록시메틸)시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2-페닐프로판-2-일)옥시]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드;

3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-6-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-6-[2-(1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-

2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-에틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[3-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일]-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[3-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일]-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-[3-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실)아미노]피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-

- [(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]부탄아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]부탄아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판아미드;
- (2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(히드록시메틸)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

- 1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R,3S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-페닐에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-4-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드;
- (R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[3-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;
- 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{1-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[1-(3-메틸페닐)시클로프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록

시-N-[1-(3-메틸페닐)시클로프로필]-프로판아미드;

2-(1-벤질-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-4-(디메틸아미노)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드;

2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-시클로프로필피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-시클로프로필피리딘-3-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-시클로프로필피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

N-[1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드;

(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(퀴놀린-7-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]에틸}아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(피리미딘-5-일)페닐]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[4-(피리미딘-2-일)페닐]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[4-

(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{4-[4-(히드록시메틸)피리미딘-2-일]페닐}에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리딘-2-일)시클로프로필]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥틸프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로헥틸)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-5-옥소피롤리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐피페리딘-3-일)아세트아미드;

(2R)-N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-메틸프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드 (입체이성질체 1);

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드 (입체이성질체 2);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소

인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)프로필]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

1-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]시클로프로판-1-카르복스아미드;

1-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]시클로프로판-1-카르복스아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{6-(디메틸아미노)피리딘-2-일}메틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(6-메톡시피리딘-2-일)메틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(1-(디메틸아미노)-3-히드록시프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)프로필]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,4-옥사제판-6-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-아세트아미도피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,1-디옥소-1λ6-티안-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(1-옥소-1λ4-티안-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-

[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 1);

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 2);

2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1,1-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]-4-(메틸아미노)부탄아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(6-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-

- [(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로필]아세트아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-2-메틸-1-(3-메틸페닐)프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-

- 1-[2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일]에틸]프로판아미드;
- 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 1);
- 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 2);
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로필]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-2-메틸-1-(3-메틸페닐)프로필]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-2-히드록시프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

1-(4-클로로-3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시프로필]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(모르폴린-4-일)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)프로필]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(시클로부틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3,3-디플루오로시클로부틸)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3,5-디플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(2-에틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 (입체이성질체 1);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 (입체이성질체 2);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)

-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 (입체이성질체 3);

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)부틸]아세트아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)부틸]아세트아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 (입체이성질체 1');;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 (입체이성질체 2');;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(1-옥소-1λ5-피리딘-2-일)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]아세트아미드;

2-(5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 1);

2-(5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드 (입체이성질체 2);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메톡시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-

1-[6-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2,5-디플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-6-메틸피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐펜틸]아세트아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히

드록시-1-페닐펜틸]프로판아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2R)-2,3-디히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드 (입체이성질체 1);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드 (입체이성질체 2);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-시아노-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-페닐아제티딘-3-일)에틸]아세트아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-시클로프로필-2-히드록시-1-페닐에틸]아세트아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(3R,4R)-3,4-디히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(3R,4R)-3,4-디히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)

- N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(1,4-옥사제판-6-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-페닐프로필)아세트아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R,2S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2,3,5-트리플루오로페닐)에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메톡시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-메톡시-1-페닐에틸]아세트아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;

2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]프로판아미드;

(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드;

2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-{이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(2R)-1-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-옥소프로판-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-

1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드 (입체이성질체 1);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드 (입체이성질체 2);

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(티오모르폴린-4-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{5-클로로-2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-[(1R)-5-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드;

2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(옥산-4-일)프로판아미드;

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(2R)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온;

(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[5-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[5-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;

2-[(1R)-5-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)부틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

- 1-{2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드;
- 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로페닐}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[5-플루오로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[5-플루오로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;
- (2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;
- 2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드;
- (2S)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이

소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-메톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[2-(디메틸아미노)에톡시]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이

소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-플루오로-5-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]페닐}에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-클로로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-6-메톡시피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로페닐}-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-클로로-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2R)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인

돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[3-플루오로-5-트리듀테로메톡시페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2-티아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-5-트리듀테로메톡시페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1R,3S)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

- 1-{6-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(3R)-1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(3S)-1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메톡시피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-히드록시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-{6-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(시스-3-메톡시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;
- (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인

돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-일)에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드; 및

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(히드록시메틸)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드에서 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.

청구항 10

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드;

(R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-

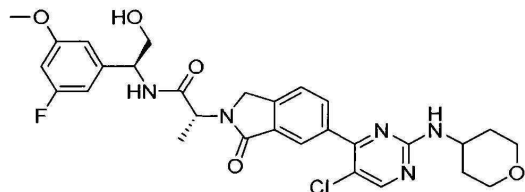
(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드; 및

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드에서 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

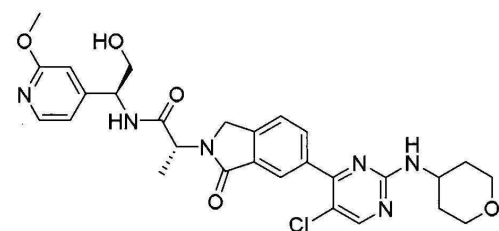


청구항 12

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드인 화합물.

청구항 13

하기 화학식을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 14

암의 예방 또는 치료를 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 암의 예방 또는 치료를 위한, 경구 투여에 적합한 제약 조성물.

청구항 16

(a) 암의 질환 상태의 예방 또는 치료;

(b) 간세포성 암종, 흑색종, 식도, 신장, 결장, 결장직장, 폐, 중피종 또는 폐 선암종, 유방, 방광, 위장, 난소, 전립선, 난관, 복막, 질, 외음부, 자궁경부, 자궁근층, 및 자궁내막암에서 선택되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료;

(c) 화합물 또는 조성물이 1종 이상의 다른 화합물 또는 요법과 조합으로 사용되는, 암의 예방 또는 치료;

(d) 혈액 악성종양의 예방 또는 치료;

(e) 백혈병 및 림프종의 예방 또는 치료;

(f) 림프계의 혈액 악성종양 및 관련 병태의 예방 또는 치료;

(g) 급성 림프구성 백혈병 [ALL], 만성 림프구성 백혈병 [CLL], B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 [DLBCL], 여포성 림프종, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종, T-세포 림프종, 백혈병, 자연 킬러 [NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증, 형질세포종, 다발성 골수종 또는 이식후 림프증식성 장애의 예방 또는 치료;

(h) 골수계의 혈액 악성종양 및 관련 병태의 예방 또는 치료;

(i) 급성 골수성 백혈병 [AML], 만성 골수성 백혈병 [CML], 만성 골수단핵구성 백혈병 [CMML], 과다호산구 증후군, 골수증식성 장애, 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증, 원발성 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병의 예방 또는 치료;

(j) 선종 및 암종의 예방 또는 치료;

(k) 상피 기원의 종양; 혈액 악성종양 및 전암성 혈액 장애 및 경계성 악성종양의 장애; 중간엽 기원의 종양; 신경 능선 세포-유도 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 내분비 종양; 안구 및 부속기 종양; 배세포 및 영양막 종양; 및 소화과 및 배아성 종양; 또는 선천성 증후군 또는 다르게는 환자가 악성종양에 감수성이 되게 하는 증후군에서 선택되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료;

(l) 췌장암의 예방 또는 치료;

(m) NRas 흑색종 및 NRas AML의 예방 또는 치료;

(n) KRas 폐암, KRas 췌장암 또는 KRas 결장직장암 (CRC)의 예방 또는 치료; 또는

(o) BRAF 결장직장암 (CRC), BRAF 폐암 또는 BRAF 흑색종의 예방 또는 치료

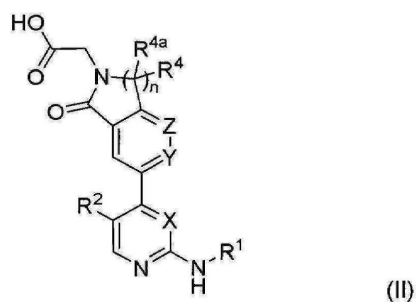
를 위한 제약 조성물이며,

상기 제약 조성물은 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변 이성질체를 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 17

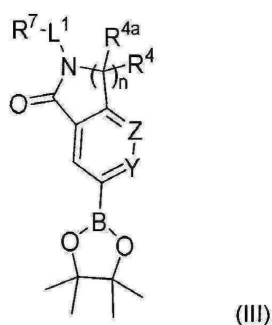
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물의 제조 방법이며,

(a)(i) 아마이드 형성 조건 하에 화학식 (II)

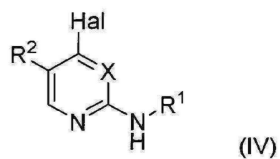


의 화합물과 화학식 HNR^8R^9 의 화합물을 반응시키거나; 또는

(ii) 팔라듐 촉매의 존재 하에 화학식 (III)

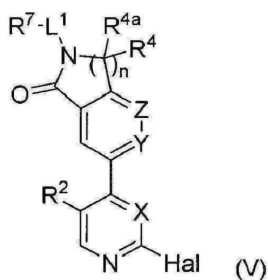


의 화합물과 화학식 (IV)



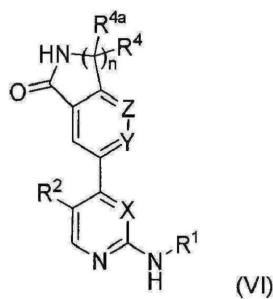
의 화합물 (여기서 Hal은 할라이드임)을 반응시키거나; 또는

(iii) 화학식 (V)



의 화합물 (여기서 Hal은 할라이드임)과 화학식 R¹NH₂의 화합물을 반응시키거나; 또는

(iv) 화학식 (VI)



의 화합물과 화학식 R¹L¹-J의 화합물 (여기서 J는 이탈기임)을 반응시키는 것; 및/또는

(b) 화학식 (2)의 화합물의 보호된 유도체를 탈보호하는 것; 및/또는

(c) 화학식 (2)의 화합물 또는 보호된 그의 유도체를 추가의 화학식 (2)의 화합물 또는 보호된 그의 유도체로 상호전환시키는 것; 및

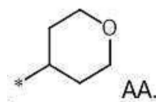
(d) 임의로 화학식 (2)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 형성하는 것

을 포함하며,

여기서 R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, L¹, n 및 Z는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, R⁴ᵃ는 수소이며, X는 CH 또는 N이고, Y는 CH인, 화합물의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, R¹은 기 AA이고/이거나, R²는 염소인 방법.



청구항 19

제17항에 있어서, Z는 C-R^z이고, R^z는 수소이고/이거나, R⁴는 수소인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, R³은 L¹-R⁷이고, 여기서 L¹은 Alk² 또는 Alk²-C(=O)이고, 여기서 Alk²는 임의로 CH(CH₃)인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, R⁷은, 히드록시; 옥소; 할로겐; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기이며; 여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있는 것인 방법.

청구항 22

제17항에 있어서,

(a) 공정 (a)(i)는 화학식 (II)의 화합물을 HATU, TBTU, HBTU 및 1-프로판포스포산 무수물에서 선택되는 아미드 커플링제의 존재 하에 화학식 HNR^{8,9}의 화합물과 반응시키는 것을 포함하고/하거나;

(b) 공정 (a)(ii)는 화학식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 용매 중에서 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 것인

방법.

청구항 23

제17항에 있어서,

- 화학식 (IV)에서 Hal은 할라이드이고

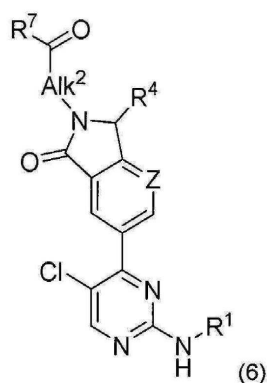
- 화학식 (V)에서 Hal은 할라이드인

방법.

청구항 24

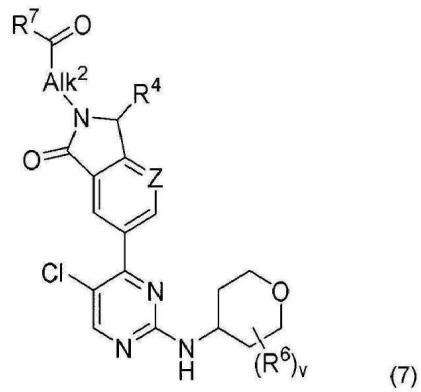
제17항에 있어서,

(a) 화학식 (6)



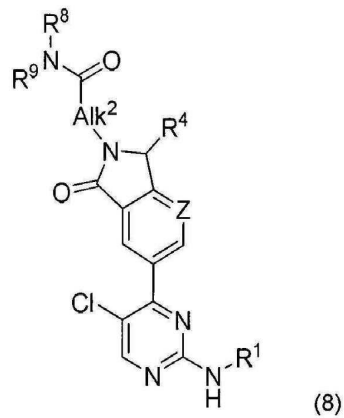
을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체;

(b) 화학식 (7)



(여기서, n 는 0, 1, 2 또는 3임)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체; 및

(c) 화학식 (8)



을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체

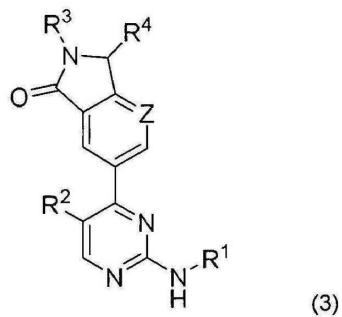
에서 선택되는 화합물의 제조 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법은, 화학식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 용매 중에서 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 공정 (a)(ii)를 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제17항에 있어서, n 이 1인 화합물의 제조 방법이며, 상기 화합물은 화학식 (3)



의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체인 방법.

청구항 27

제17항에 있어서,

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드;

(R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드;

(R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드;

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드; 및

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드

에서 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 28

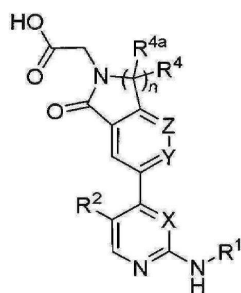
제27항에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드의 제조 방법.

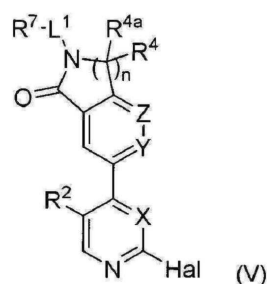
청구항 30

(i) 화학식 (II):



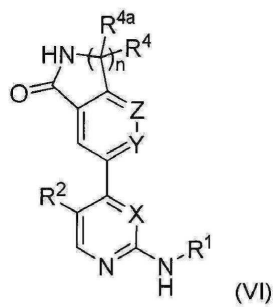
(II) 의 화합물;

(ii) 화학식 (V):



(여기서 Hal은 할라이드임)의 화합물; 또는

(iii) 화학식 (VI):

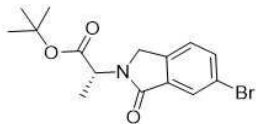


의 화합물

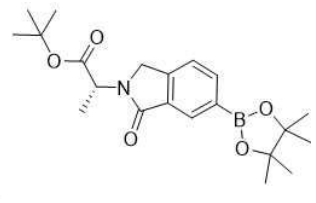
에서 선택되며, 여기서 R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , L^1 , n 및 Z 는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, R^{4a} 는 수소이며, X 는 N이고, Y 는 CH인 화합물.

청구항 31

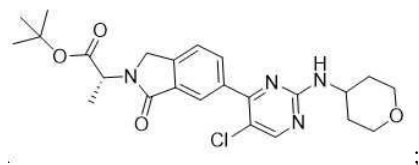
(i) 하기 화학식을 갖는 (R)-tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트:



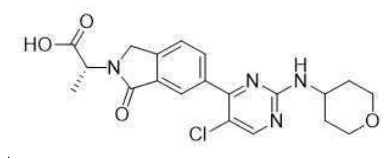
(ii) 하기 화학식을 갖는 tert-부틸 (2R)-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트:



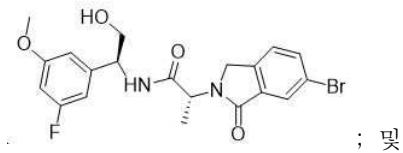
(iii) 하기 화학식을 갖는 tert-부틸 (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로파노에이트:



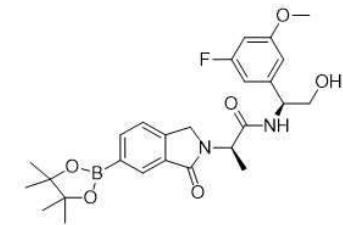
(iv) 하기 화학식을 갖는 (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산:



(v) 하기 화학식을 갖는 (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드:



(vi) 하기 화학식을 갖는 (R)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로판아미드:



에서 선택되는 화합물.

청구항 32

암의 예방 또는 치료를 위한, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체, 및 또 다른 치료제의 조합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 치료제가

- (i) 키나제 억제제;
- (ii) 유비퀴틴-프로테아솜 경로를 표적화하는 약물;
- (iii) 세포 사멸 길항제의 조절제; 또는
- (iv) DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제

에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 34

암의 예방 또는 치료를 위한, 제약상 허용되는 담체 및 1종 이상의 치료제(들)와 함께 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 35

암을 치료하기 위한 제약 조성물이며, 상기 제약 조성물은 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체를 포함하고, 여기서 상기 조성물은 1종 이상의 다른 화합물 또는 요법과 조합으로 사용되는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 36

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 37

- (a) 암의 질환 상태의 예방 또는 치료;
- (b) 간세포성 암종, 흑색종, 식도, 신장, 결장, 결장직장, 폐, 중피종 또는 폐 선암종, 유방, 방광, 위장, 난소, 전립선, 난관, 복막, 질, 외음부, 자궁경부, 자궁근층, 및 자궁내막암에서 선택되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료;

- (c) 화합물 또는 조성물이 1종 이상의 다른 화합물 또는 요법과 조합으로 사용되는, 암의 예방 또는 치료;
 - (d) 혈액 악성종양의 예방 또는 치료;
 - (e) 백혈병 및 림프종의 예방 또는 치료;
 - (f) 림프계의 혈액 악성종양 및 관련 병태의 예방 또는 치료;
 - (g) 급성 림프구성 백혈병 [ALL], 만성 림프구성 백혈병 [CLL], B-세포 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 [DLBCL], 여포성 림프종, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종, T-세포 림프종, 백혈병, 자연 킬러 [NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증, 형질세포종, 다발성 골수종 또는 이식후 림프증식성 장애의 예방 또는 치료;
 - (h) 골수계의 혈액 악성종양 및 관련 병태의 예방 또는 치료;
 - (i) 급성 골수성 백혈병 [AML], 만성 골수성 백혈병 [CML], 만성 골수단핵구성 백혈병 [CMML], 과다호산구 증후군, 골수증식성 장애, 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증, 원발성 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병의 예방 또는 치료;
 - (j) 선종 및 암종의 예방 또는 치료;
 - (k) 상피 기원의 종양; 혈액 악성종양 및 전암성 혈액 장애 및 경계성 악성종양의 장애; 중간엽 기원의 종양; 신경 능선 세포-유도 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 내분비 종양; 안구 및 부속기 종양; 배세포 및 영양막 종양; 및 소화과 및 배아성 종양; 또는 선천성 증후군 또는 다르게는 환자가 악성종양에 감수성이 되게 하는 증후군에서 선택되는 질환 상태 또는 병태의 예방 또는 치료;
 - (l) 췌장암의 예방 또는 치료;
 - (m) NRas 흑색종 및 NRas AML의 예방 또는 치료;
 - (n) KRas 폐암, KRas 췌장암 또는 KRas 결장직장암 (CRC)의 예방 또는 치료; 또는
 - (o) BRAF 결장직장암 (CRC), BRAF 폐암 또는 BRAF 흑색종의 예방 또는 치료;
- 를 위한 제약 조성물이며,
- 상기 제약 조성물은 제14항에 따른 제약 조성물인, 제약 조성물.

청구항 38

제31항에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드를 제조하기 위한 화합물.

청구항 39

암을 치료하기 위한 제약 조성물이며, 상기 제약 조성물은 제14항에 따른 제약 조성물이고, 여기서 상기 조성물은 1종 이상의 다른 화합물 또는 요법과 조합으로 사용되는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 40

제23항에 있어서, 화학식 IV에서 Hal은 클로로인 방법.

청구항 41

제23항에 있어서, 화학식 V에서 Hal은 클로로인 방법.

청구항 42

제32항에 있어서, 상기 또 다른 치료제는 항암제인 조합물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 벤조락탐 화합물, 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 질환 예컨대 암의 치료에서 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] MAPK 신호전달 및 ERK1/2의 역할

[0003] 세포의 신호 조절 키나제 (ERK1/2)는 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 신호전달 경로의 주요 성분을 이루는 편재적으로 발현되는 단백질 세린/트레오닌 키나제이다. MAPK 경로는 세포 주기 진행, 세포 이동, 세포 생존, 분화, 대사, 증식 및 전사를 포함한 다양한 세포 과정을 조절하는 진화적으로 보존된 세포 신호전달 경로이다. ERK/MAPK 신호전달 경로는 세포-표면 수용체 티로신 키나제 (RTK)의 세포외 자극에 반응한다. RTK의 활성화 시, RAS GTPase (K-RAS, N-RAS 및 H-RAS)는 불활성 GDP-결합 상태에서부터 활성 GTP-결합 상태로 전환된다. 활성화된 RAS는 RAF (A-RAF, B-RAF 및 C-RAF)를 인산화하여 활성화하고, 차례로 이중-특이성 키나제 MEK (MEK1/2)를 인산화하여 활성화한다. 후속적으로, 활성화된 MEK는 ERK1/2를 인산화하고 활성화한다. 활성화 시, ERK1/2는 다중 핵 및 세포질 기질을 활성화한다. 현재 200개 미만의 공지된 ERK1/2 기질이 존재하고, 이는 전사 인자, 키나제, 포스파타제 및 세포골격 단백질을 포함한다 (Roskoski, Pharmacol. Res. 2012; 66: 105-143).

[0004] ERK의 수많은 동종효소 (ERK1, ERK2, ERK3/4, ERK5, ERK7)가 확인되었지만, 2가지 가장 널리 연구된 동종효소는 ERK1 및 ERK2이다: 문헌 [R. Roberts, J. Exp. Pharm., The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension, 2012: 4, 77-83, 및 Cargnello et al., Microbiol. & Mol. Biol. Rev., Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases 2011, 50-83]을 참조한다.

[0005] 암에서 ERK1/2 신호전달의 상향조절

[0006] ERK1/2 활성화는 일반적으로, MAPK 경로의 상류 성분 내에 활성화 돌연변이의 결과로서, 암에서 상향조절된다. 인간 암의 대략 30%는 활성화 RAS 돌연변이를 함유한다 (Roberts and Der, Oncogene. 2007; 26: 3291-3310). K-RAS는 가장 빈번하게 돌연변이되는 이소형이고, 모든 종양의 22%에서 돌연변이된다. KRAS 돌연변이는 췌장 선암종 (70-90%), 비소세포 암종 (10-20%) 및 결장직장암 (25-35%)에서 특히 보편적이다 (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). N-RAS 및 H-RAS 돌연변이는 각각 암의 8% 및 3%에서 발생한다 (Prior et al., Cancer Res. 2012; 72 (10); 2457-2467). 두드러지게, 활성화 N-RAS 돌연변이가 흑색종 케이스의 15-20%에서 보고된 바 있다. 게다가, 활성화 B-RAF 돌연변이는 모든 종양의 8%에서 발생하고, 특히 흑색종 (50-60%), 유두상 갑상선암 (40-60%), 결장직장암 (5-10%) 및 비소세포 폐암 (3-5%)에서 보편적이다 (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). 활성화 RAS 및 RAF 돌연변이의 발생에 더하여, MAPK 신호전달 경로는 또한 상류 RTK 예컨대 EGFR (Lynch et al., N Engl J Med. 2004; 350: 2129-2139), HER2 (Stephens et al., Nature. 2004; 431: 525-526) 및 FGFR (Ahmed et al., Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2012; 1823: 850-860)의 과다-발현 또는 돌연변이적 활성화에 의해 암에서 상향조절될 수 있다.

[0007] 이상 ERK1/2 신호전달이 암 진행에 기여할 수 있는 다중 메커니즘이 존재한다. 활성화 시, ERK1/2는 세포 증식 및 분화를 촉진시키는데 수반되는 광범위한 전사 인자, 예컨대 c-Fos를 인산화하고 활성화한다 (Murphy et al., Nat. Cell Biol. 2002; 4 (8):556-64) 및 ELK-1 (Gille et al., EMBO J.1995; 14 (5):951-62). 또한 ERK1/2 신호전달은 D-유형 시클린의 유도 및 시클린-의존성 키나제 억제제 p27^{KIP1}의 억제를 포함하여, 다중 메커니즘을 통해 세포 주기 진행을 촉진하는 것으로 알려져 있다 (Kawada et al., Oncogene. 1997; 15: 629 - 637, Lavoie et al., J. Biol.Chem. 1996; 271: 20608-20616). 게다가, ERK1/2 신호전달은 다양한 아포토시스 단백질을 조절함으로써 세포 생존을 촉진할 수 있다. 이러한 메커니즘의 예는 아포토시스촉진 BCL-2 패밀리 단백질 BIM1 및 BAD의 ERK1/2-의존성 억제 (She et al., J. Biol Chem. 2002; 277: 24039-24048. Ley et al., J. Biol. Chem.2003; 278: 18811-18816) 및 항아포토시스 단백질 예컨대 MCL-1의 ERK1/2-의존성 안정화 (Domina et al., Oncogene. 2004; 23: 5301-5315)를 포함한다.

[0008] MAPK 억제제 내성에서의 ERK1/2의 역할

[0009] 광범위한 전임상 연구가, MAPK 경로의 억제가 B-Raf 또는 Ras 돌연변이를 보유한 암 세포주의 성장을 억제하는

것으로 입증한 바 있다 (Friday & Adjei, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 342-346). RAF 억제제 베무라페닙 및 다브라페닙, 및 MEK 억제제 트라메티닙은 BRAF-돌연변이체 흑색종의 치료에 대해 임상 승인되었다. 획득된 약물 내성의 개시 때문에, 반응 지속기간은 짧더라도, 이들 작용제는 환자의 대다수에서 강한 항종양 반응을 도출한다 (Chapman et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364 2507-2516. Hauschild et al., Lancet. 2012; 380: 358-365. Solit and Rosen, N Engl J Med. 2011; 364 (8): 772-774. Flaherty et al., N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1694-1703). 획득된 B-RAF 억제제 내성의 다중 메커니즘이 확인된 바 있다. 이들은 대안적 MEK 활성화제 예컨대 C-RAF 또는 COT1의 상향조절 또는 활성화 (Villanueva et al., Cancer Cell. 2010; 18:683-95. Johannessen et al., Nature. 2010; 468: 968-72), RTK 또는 NRAS 신호전달의 상향조절 (Nazarian et al., Nature. 2010; 468:973-7), 및 MEK 활성화 돌연변이의 개시 (Wagle et al., J Clin Oncol. 2011; 29:3085-96)를 포함한다. MEK 억제제-내성의 메카니즘은 약물 결합을 감소시키거나 또는 본질적 MEK 활성을 증진시키는 MEK 돌연변이의 발생 (Emery et al., Proc Natl. Acad. Sci. 2009; 106: 20411-20416. Wang et al., Cancer Res. 2011; 71: 5535-5545), 및 BRAF 또는 KRAS 증폭 (Little et al., Biochem Soc. Trans. 2012; 40(1): 73-8)을 포함한다. RAF 또는 MEK 억제제 내성 메카니즘의 공통 특색은 ERK1/2 신호전달을 재활성화하는 것이고, 이는 억제제의 존재 하에 세포의 증식 및 생존을 유도한다. 이러한 관찰을 기반으로, 직접적인 ERK1/2 억제제, 획득된 RAF 또는 MEK 억제제 내성을 극복하는 효과적인 치료적 접근법일 수 있는 것으로 시사된 바 있다. ERK1/2의 억제제, 획득된 RAF 또는 MEK 억제제 내성을 극복하는 전임상 증거가 존재한다 (Hatzivassiliou et al., Mol Cancer Ther. 2012; 11(5):1143-54. Morris et al., Cancer Discov. 2013; 3 (7):742-50)

[0010] 추가의 질환

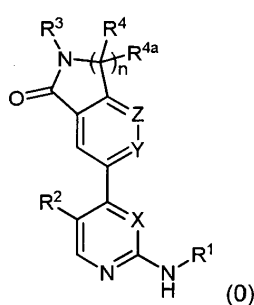
[0011] 종양학 뿐만 아니라, 비정상적 ERK1/2 신호전달은 또한 심혈관 질환 (Muslin, Clin. Sci. 2008; 115: 203-218), 알츠하이머병 (Giovannini et al., Neuroscience. 2008; 153: 618-633), 다낭성 신장 질환 (Omori et al., J Am Soc Nephrol. 2006; 17:1604-1614), 천식 (Duan et al., J Immunol. 2004; 172: 7053-7059) 및 기종 (Mercer et al., J. Biol. Chem. 2004; 279: 17690-17696)을 포함하여 다른 질환에서 보고되었다.

발명의 내용

[0012] 본 발명은 요법, 특히 암의 치료에 유용한 화합물을 제공한다. 화합물은 ERK1/2 키나제의 억제제이고, ERK1/2-매개 상태의 치료에 유용할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 따라서, 본 발명의 제1 측면 (실시양태 0.1)에서, 화학식 (0)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드 또는 호변이성질체가 제공된다.



[0014]

[0015] 여기서

[0016] n은 1 또는 2이고;

[0017] X는 CH 또는 N이고;

[0018] Y는 CH 및 C-F로부터 선택되고;

[0019] Z는 C-R^z 및 N으로부터 선택되고;

[0020] R^z는 수소; 할로젠; 메톡시; 및 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

- [0021] R^1 은
- [0022] - t는 0 또는 1이고; Alk^1 은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0023] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기
- [0024] 로부터 선택되고;
- [0025] Cyc^1 은 (a) O, N, S, S(O) 및 S(O)₂으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 9원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 3 내지 7원 모노시클릭 카르보시클릭 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각의 시클릭 기 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; $O-Hyd^1$; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기이고;
- [0026] R^2 는 수소; 할로젠; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 탄화수소 기로부터 선택되고;
- [0027] R^3 은 수소 또는 기 L^1-R^7 이고;
- [0028] R^4 는 수소; 메톡시; 및 히드록시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-2} 알킬아미노, 시클릭 아미노 기 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되며; 여기서 시클릭 아미노 기는 질소 고리원 및 임의로 O, N 및 S로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리원을 함유하는 포화 4-7원 헤테로시클릭 기이며, 여기서 시클릭 아미노 기는 그의 질소 고리원을 통해 C_{1-2} 알킬에 연결되며, 여기서 시클릭 아미노 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환되며; 단 1개 이하의 R^4 는 수소 또는 메틸 이외의 것일 수 있고;
- [0029] R^{4a} 은 수소 및 C_{1-3} 알킬 기로부터 선택되고;
- [0030] L^1 은 결합; Alk^2 , Alk^2-O 및 $Alk^2-C(=O)$ 로부터 선택되며, 여기서 Alk^2 은 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0031] R^7 은
- [0032] · 수소;
- [0033] · CO_2H ;
- [0034] · NR^8R^9 ;
- [0035] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;
- [0036] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된

형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

[0037]로부터 선택되고;

[0038] R^8 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 C_{1-4} 탄화수소 기는 히드록시, 아미노, 모노- C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, 및 O 및 N으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 1-2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 모노- C_{1-4} 알킬아미노, 디- C_{1-4} 알킬아미노, 및 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리는 각각 1-2개의 히드록시 또는 C_{1-3} 알킬 치환기로 임의로 치환되고;

[0039] R^9 는

[0040] · 수소;

[0041] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;

[0042] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

[0043]로부터 선택되거나;

[0044] 또는 NR^8R^9 는 4 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고;

[0045] R^{10} 은

[0046] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;

[0047] · R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;

[0048] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노; 아미노; $-NH(Hyd^1)$; $-N(Hyd^1)_2$; 및 $-(O)_v-Hyd^1$ (여기서 v 는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음);

[0049] · 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

[0050]로부터 선택되고;

[0051] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되며;

[0052] 단 화합물은 6-벤질-3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온

및 3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 그의 염 및 호 변이성질체 이외의 것이다.

[0053] 본 발명의 특정한 측면 및 실시양태는 하기 실시양태 0.2 내지 1.179에 기재된다.

[0054] 0.2 실시양태 0.1에 있어서, Cyc¹은 (a) O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 9원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 3 내지 7원 모노시클릭 카르보시클릭 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; NH(Hyd¹); N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.

[0055] 0.3 실시양태 0.1 또는 0.2에 있어서, R^{4a}은 메틸인 화합물.

[0056] 0.4 실시양태 0.1 또는 0.2에 있어서, R^{4a}은 수소인 화합물.

[0057] 0.5 실시양태 0.1 내지 0.4 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 은

[0058] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;

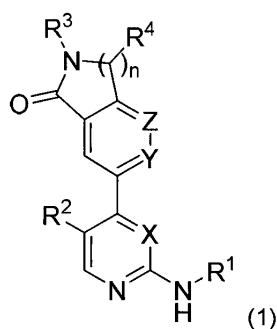
[0059] · R¹²는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 각각은 할로겐으로 임의로 치환된 것인 OR¹²;

[0060] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음);

[0061] · 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, 0 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

[0062]로부터 선택되는 것인 화합물.

[0063] 1.0 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0064]

[0065] 여기서

[0066] n은 1 또는 2이고;

[0067] X는 CH 또는 N이고;

- [0068] Y는 CH 및 C-F로부터 선택되고;
- [0069] Z는 $C-R^z$ 및 N으로부터 선택되고;
- [0070] R^z 는 수소; 할로겐; 메톡시; 및 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;
- [0071] R^1 은
- [0072] - t는 0 또는 1이고; Alk^1 은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0073] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기
- [0074] 로부터 선택되고;
- [0075] Cyc^1 은 (a) O, N, S 및 $S(O)_2$ 으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 9원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 3 내지 7원 모노시클릭 카르보시클릭 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O- Hyd^1 ; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기 이고;
- [0076] R^2 는 수소; 할로겐; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 탄화수소 기로부터 선택되고;
- [0077] R^3 은 수소 또는 기 L^1-R^7 이고;
- [0078] R^4 는 수소; 메톡시; 및 히드록시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-2} 알킬아미노, 시클릭 아미노 기 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-3} 알킬로부터 선택되며; 여기서 시클릭 아미노 기는 질소 고리원 및 임의로 O, N 및 S로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리원을 함유하는 포화 4-7원 헤테로시클릭 기이며, 여기서 시클릭 아미노 기는 그의 질소 고리원을 통해 C_{1-2} 알킬에 연결되며, 여기서 시클릭 아미노 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환되며; 단 1개 이하의 R^4 는 수소 또는 메틸 이외의 것일 수 있고;
- [0079] L^1 은 결합; Alk^2 , Alk^2-O 및 $Alk^2-C(=O)$ 로부터 선택되며, 여기서 Alk^2 는 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0080] R^7 은
- [0081] · 수소;
- [0082] · CO_2H ;
- [0083] · NR^8R^9 ;
- [0084] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;

- [0085] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0086]로부터 선택되고;
- [0087] R⁸은 수소 및 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 C₁₋₄ 탄화수소 기는 히드록시, 아미노, 모노- C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄ 알킬아미노, 및 0 및 N으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 1-2개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 모노- C₁₋₄ 알킬아미노, 디-C₁₋₄ 알킬아미노, 및 4-7원 포화 헤테로시클릭 고리는 각각 1-2개의 히드록시 또는 C₁₋₃ 알킬 치환기로 임의로 치환되고;
- [0088] R⁹는
- [0089] · 수소;
- [0090] · 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;
- [0091] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0092]로부터 선택되거나;
- [0093] 또는 NR^{8,9}는 4 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^{8,9}의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환되고;
- [0094] R¹⁰은
- [0095] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;
- [0096] · R¹²는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR¹²;
- [0097] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음);
- [0098] · 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기
- [0099]로부터 선택되고;

- [0100] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되며;
- [0101] 단 화합물은 6-벤질-3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 그의 염 및 호변이성질체 이외의 것이다.
- [0102] 1.01 실시양태 0.1 내지 1.0 중 어느 하나에 있어서, R^1 은
- [0103] - t는 0 또는 1이고; Alk^1 은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0104] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 및 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기
- [0105]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0106] 1.02 실시양태 0.1 내지 1.01 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 히드록시; 옥소; 플루오린; $O-Hyd^1$; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0107] 1.03 실시양태 0.1 내지 1.02 중 어느 하나에 있어서, R^8 은 수소, 및 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0108] 1.04 실시양태 0.1 내지 1.03 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 은
- [0109] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;
- [0110] · R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;
- [0111] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노; 및 $-(O)_v-Hyd^1$ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음);
- [0112] · 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기
- [0113]로부터 선택되고;
- [0114] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0115] 1.05 실시양태 1.04에 있어서, R^{10} 은
- [0116] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;
- [0117] · R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;
- [0118] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠;

시아노; 및 $-(O)_v\text{-Hyd}^1$ (여기서 v 는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음);

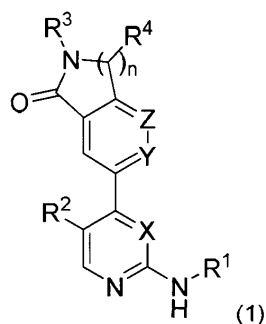
[0119] · 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, 0 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

[0120]로부터 선택되고;

[0121] R¹¹은 수소 및 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.

[0122] 1.06 실시양태 0.1 내지 1.05 중 어느 하나에 있어서, Z가 C-R^z인 경우에, R^z는 수소; 할로젠; 메톡시; 및 히드록실로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

[0123] 1.1 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0124]

[0125] 여기서

[0126] n 은 1 또는 2이고;

[0127] X는 CH 또는 N이고;

[0128] Y는 CH 및 C-F로부터 선택되고;

[0129] Z는 C-R^z 및 N으로부터 선택되고;

[0130] R^z는 수소; 할로젠; 및 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;

 $[0131] \quad R^1_{\frac{\circ}{\Gamma}}$

[0132] - t는 0 또는 1이고; Alk¹은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 -(Alk¹)_t-Cyc¹; 및

[0133] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁵로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 C₁₋₆ 비-시클릭 탄화수소 기]

[0134]로부터 선택되고;

[0135] Cyc¹은 (a) O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 9원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원

을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 3 내지 7원 모노시클릭 카르보시클릭 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; $O-Hyd^1$; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기이고;

[0136] R^2 는 수소; 할로젠; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 탄화수소 기로부터 선택되고;

[0137] R^3 은 수소 또는 기 L^1-R^7 이고;

[0138] R^4 는 수소 및 히드록시, 아미노, 모노- 또는 디- C_{1-2} 알킬아미노, 시클릭 아미노 기 또는 메톡시로 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬로부터 선택되며; 여기서 시클릭 아미노 기는 질소 고리원 및 임의로 O, N 및 S로부터 선택된 제2의 헤테로원자 고리원을 함유하는 포화 4-7원 헤테로시클릭 기이며, 여기서 시클릭 아미노 기는 그의 질소 고리원을 통해 C_{1-2} 알킬에 연결되며, 여기서 시클릭 아미노 기는 1 또는 2개의 메틸 기로 임의로 치환되며; 단 1개 이하의 R^4 는 수소 또는 메틸 이외의 것일 수 있고;

[0139] L^1 은 결합; Alk^2 , Alk^2-O 및 $Alk^2-C(=O)$ 로부터 선택되며, 여기서 Alk^2 는 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0140] R^7 은

[0141] · 수소;

[0142] · CO_2H ;

[0143] · NR^8R^9 ;

[0144] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;

[0145] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

[0146]로부터 선택되고;

[0147] R^8 은 수소, 및 히드록시로 임의로 치환된 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되고;

[0148] R^9 는

[0149] · 수소;

[0150] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;

[0151] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1종 이상의 치환기로

임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음)

[0152]로부터 선택되거나;

[0153] 또는 NR⁸R⁹는 4 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR⁸R⁹의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환되고;

[0154] R¹⁰은

[0155] · 할로겐; 히드록시; 옥소; 시아노;

[0156] · R¹²는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 각각은 할로겐으로 임의로 치환된 것인 OR¹²;

[0157] · 히드록시; 옥소; 할로겐; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 히드록시; 할로겐; 시아노; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음);

[0158] · 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

[0159]로부터 선택되고;

[0160] R¹¹은 수소 및 C₁₋₄ 탄화수소 기로부터 선택되며;

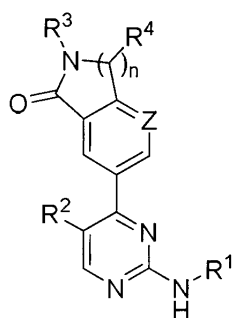
[0161] 단 화합물은 6-벤질-3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 그의 염 및 호변이성질체 이외의 것이다.

[0162] 1.2 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 있어서, X는 N인 화합물.

[0163] 1.2A 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 있어서, X는 CH인 화합물.

[0164] 1.3 실시양태 0.1 내지 1.2 중 어느 하나에 있어서, Y는 CH인 화합물.

[0165] 1.4 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (2)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



(2)

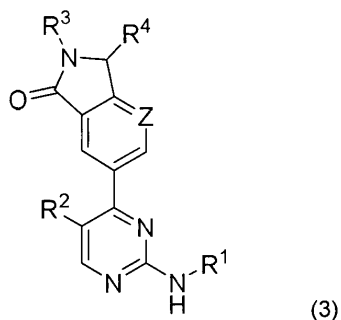
[0166]

[0167] 여기서 R¹, R², R³, R⁴, Z 및 n은 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0168] 1.5 실시양태 0.1 내지 1.4 중 어느 하나에 있어서, n은 1인 화합물.

[0169] 1.6 실시양태 0.1 내지 1.4 중 어느 하나에 있어서, n은 2인 화합물.

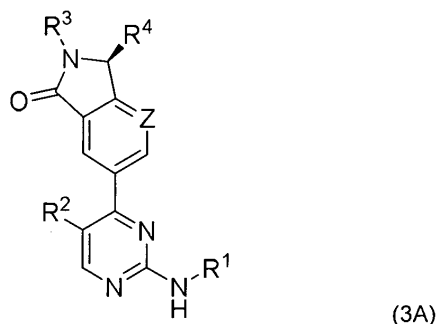
[0170] 1.7 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (3)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0171]

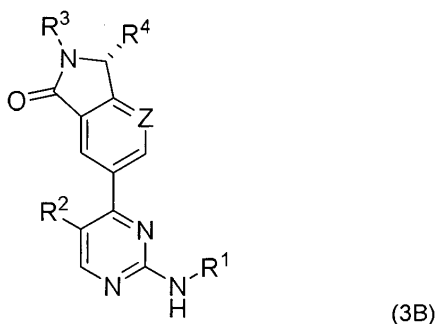
[0172] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 Z는 실시양태 0.1 내지 1.1 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0173] 1.7A 실시양태 1.7에 있어서, 구조 (3A)를 갖는 화합물.



[0174]

[0175] 1.7B 실시양태 1.7에 있어서, 구조 (3B)를 갖는 화합물.



[0176]

[0177] 1.8 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은

[0178] - t는 0 또는 1이고; Alk^1 은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C_{1-2} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및

[0179] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기 (여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있음)

[0180]로부터 선택된 것인 화합물.

- [0181] 1.9 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은
- [0182] - t는 0인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0183] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기 (여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있음)
- [0184] 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0185] 1.10 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은
- [0186] - t는 0인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0187] - 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 히드록시 치환기로 치환된 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기 (여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있음)
- [0188] 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0189] 1.11 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은
- [0190] - t는 0인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0191] - 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 히드록시 치환기로 치환된 C_{3-6} 비-시클릭 탄화수소 기 (여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있음)
- [0192] 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0193] 1.12 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은
- [0194] - t는 0인 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; 및
- [0195] - 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 히드록시 치환기로 치환된 C_{3-5} 비-시클릭 탄화수소 기 (여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있음)
- [0196] 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0197] 1.13 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{1-6} 비-시클릭 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0198] 1.14 실시양태 1.13에 있어서, R^1 은 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{2-6} 비-시클릭 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0199] 1.15 실시양태 1.14에 있어서, R^1 은 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{3-6} 비-시클릭 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0200] 1.16 실시양태 1.15에 있어서, R^1 은 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{3-5} 비-시클릭 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.

- [0201] 1.17 실시양태 1.16에 있어서, R^1 은 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기 R^5 로 치환된 C_{3-4} 비-시클릭 탄화수소 기로부터 선택되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0202] 1.17A 실시양태 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 및 1.17 중 어느 하나에 있어서, R^1 에 0, 1 또는 2개의 치환기 R^5 가 존재하는 것인 화합물.
- [0203] 1.17B 실시양태 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 및 1.17 중 어느 하나에 있어서, R^1 에 0개의 치환기 R^5 가 존재하는 것인 화합물.
- [0204] 1.17B 실시양태 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 및 1.17 중 어느 하나에 있어서, R^1 에 1개의 치환기 R^5 가 존재하는 것인 화합물.
- [0205] 1.17C 실시양태 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 및 1.17 중 어느 하나에 있어서, R^1 에 2개의 치환기 R^5 가 존재하는 것인 화합물.
- [0206] 1.18 실시양태 0.1 내지 1.17A 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 비치환된 또는 치환된 탄화수소 기로 이루어지거나 포함하는 경우, 탄화수소 기는 비치환 또는 치환된 알킬 및 알케닐 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0207] 1.19 실시양태 1.18에 있어서, 탄화수소 기는 비치환 또는 치환된 알킬 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0208] 1.20 실시양태 1.13 내지 1.19 중 어느 하나에 있어서, 비-시클릭 탄화수소 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R^5 로 치환되며, 여기서 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 N에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0209] 1.21 실시양태 1.20에 있어서, 비-시클릭 탄화수소 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 및 플루오린으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R^5 로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0210] 1.22 실시양태 1.21에 있어서, 비-시클릭 탄화수소 기는 비치환되거나 또는 히드록시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R^5 로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있는 것인 화합물.
- [0211] 1.23 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 Cyc¹; 이소프로필; tert-부틸; 1,3-디히드록시-프로프-2-일; 2,3-디히드록시-프로프-1-일 및 2-메톡시에틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0212] 1.24 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$ 로부터 선택되며; 여기서 t는 0 또는 1이고; Alk¹은 1 또는 2개의 히드록시 기로 임의로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기인 화합물.
- [0213] 1.25 실시양태 1.24에 있어서, R^1 은 $-(Alk^1)_t-Cyc^1$ 로부터 선택되며; 여기서 t는 0 또는 1이고; Alk¹은 CH_2 , $CH(CH_3)$ 또는 CH_2CH_2 기인 화합물.
- [0214] 1.26 실시양태 1.25에 있어서, t는 0이고, 따라서 R^1 은 Cyc¹인 화합물.
- [0215] 1.26A 실시양태 0.1 내지 1.7 중 어느 하나에 있어서, t는 0이고, 따라서 R^1 은 Cyc¹인 화합물.
- [0216] 1.27 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc¹은
- [0217] (a-i) 3 내지 9원 모노시클릭 및 비시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기);
- [0218] (a-ii) 0, N, S 및 $S(O)_2$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4 내지 9 원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 및 비시클릭 헤테로시클릭 기;

- [0219] (b) 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0220] (c) 페닐 기
- [0221] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0222] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-i), (a-ii), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0223] 1.27A 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc¹은
- [0224] (a-i) 3 내지 9원 모노시클릭 및 비시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기);
- [0225] (a-ii) O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4 내지 9 원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 및 비시클릭 헤테로시클릭 기;
- [0226] (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0227] (c) 페닐 기
- [0228] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0229] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-i), (a-ii), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0230] 1.27B 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc¹은
- [0231] (a-i) 3 내지 9원 모노시클릭 및 비시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기);
- [0232] (a-ii) O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4 내지 9 원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 및 비시클릭 헤테로시클릭 기;
- [0233] (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0234] (c) 페닐 기
- [0235] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0236] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-i), (a-ii), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0237] 1.27C 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc¹은
- [0238] (a-i) 3-, 4-, 5-, 또는 6- 원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, C₃₋₆ 시클로알킬 기);
- [0239] (a-ii) O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-, 5-, 6-, 또는 7- 원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 및 7- 원 비시클릭 헤테로시클릭 기;

- [0240] (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택된 것인 5- 또는 6- 원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0241] (c) 페닐 기
- [0242] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0243] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-i), (a-ii), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; $N(Hyd^1)_2$; $O-Hyd^1$; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0244] 1.27D 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc^1 은
- [0245] (a-i) 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; $N(Hyd^1)_2$ (예를 들어, $-NM^{c2}$); $O-Hyd^1$ (예를 들어, 메톡시); $-C(=O)-Hyd^1$ (예를 들어, $-C(=O)-메틸$); $-C(=O)-O-Hyd^1$ (예를 들어, $-C(=O)-O-tBu$) 및 Hyd^1 (예를 들어, 메틸, 이소-프로필)로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환된 3-, 4-, 5-, 또는 6- 원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, C_{3-6} 시클로알킬 기) (여기서 Hyd^1 은 히드록실로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기임);
- [0246] (a-ii) 비치환되거나 또는 옥소; $O-Hyd^1$ (예를 들어, 메톡시); 및 Hyd^1 (예를 들어, 메틸, 에틸)로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환된, O, N, S 및 $S(O)_2$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-, 5-, 6-, 또는 7- 원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 및 7- 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 Hyd^1 은 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기임);
- [0247] (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택된 것인 5- 또는 6- 원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0248] (c) 비치환된 페닐 기
- [0249] 로부터 선택된 시클릭 기인 화합물.
- [0250] 1.28 실시양태 1.27에 있어서, Cyc^1 은
- [0251] (a-i) 3 내지 7원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기);
- [0252] (a-ii) 4 내지 7원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 헤테로시클릭 기 및 7 내지 9 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 $S(O)_2$ 으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함);
- [0253] (b) 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0254] (c) 페닐 기
- [0255] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0256] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-i), (a-ii), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; $O-Hyd^1$; $-C(=O)-Hyd^1$; $-C(=O)-O-Hyd^1$ 및 Hyd^1 로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R^6 으로 치환되며; 여기서 Hyd^1 은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0257] 1.28A 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.26 중 어느 하나에 있어서, Cyc^1 은

- [0258] (a-ii) 4 내지 7원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함); 및
- [0259] (b) 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0260]로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0261] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-ii) 및 (b)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기이다.
- [0262] 1.28B 실시양태 1.28A에 있어서, Cyc¹은
- [0263] (a-ii) 4 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 1개의 산소 헤테로원자 고리원을 함유함); 및
- [0264] (b) 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원 및 임의로 O, N, 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0265]로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0266] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-ii) 및 (b)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0267] 1.28C 실시양태 1.28B에 있어서, Cyc¹은
- [0268] (a-ii) 5 내지 6원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 1개의 산소 헤테로원자 고리원을 함유함);
- [0269] (b-i) 2 또는 3개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0270] (b-ii) 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0271]로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0272] 여기서 각각의 시클릭 기 (a-ii), (b-i) 및 (b-ii)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0273] 1.28D 실시양태 1.28B에 있어서, Cyc¹은
- [0274] (a-ii) 4 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 1개의 산소 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a-ii)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0275] 1.28E 실시양태 1.28D에 있어서, Cyc¹은
- [0276] (a-ii) 4 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 1개의 산소 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 각각의 시클릭 기 (a-ii) 및 (b)는 비치환되거나 또는 옥소; 플루오린; 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실

및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.

- [0277] 1.28F 실시양태 1.28B에 있어서, Cyc¹은
- [0278] (b) 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원 및 임의로 O, N, 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0279] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0280] 여기서 각각의 시클릭 기 (b)는 비치환되거나 또는 플루오린; O-Hyd¹; 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0281] 1.28G 실시양태 1.28B에 있어서, Cyc¹은
- [0282] (b) 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0283] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0284] 여기서 각각의 시클릭 기 (b)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0285] 1.28H 실시양태 1.28G에 있어서, Cyc¹은
- [0286] (b) 1 또는 2개의 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0287] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0288] 여기서 각각의 시클릭 기 (b)는 비치환되거나 또는 O-Hyd¹; 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.
- [0289] 1.29 실시양태 1.28에 있어서, Cyc¹은
- [0290] (a-i) 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 3 내지 7원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기)
- [0291] 로부터 선택된 시클릭 기인 화합물.
- [0292] 1.30 실시양태 1.29에 있어서, Cyc¹은
- [0293] (a-i) 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 4 내지 6원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기 (예를 들어, 시클로알킬 기)
- [0294] 로부터 선택된 시클릭 기인 화합물.
- [0295] 1.31 실시양태 1.30에 있어서, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 4 내지 6원 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기는 4 내지 6원 시클로알킬 기인 화합물.
- [0296] 1.32 실시양태 1.30에 있어서, 4 내지 6원 시클로알킬 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 시클로부틸 및 시클로헥실 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0297] 1.32A 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.32 중 어느 하나에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶은 R¹에 존재하는 것인 화합물.
- [0298] 1.32B 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.32 중 어느 하나에 있어서, 0개의 치환기 R⁶은 R¹에 존재하는 것

인 화합물.

- [0299] 1.32C 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.32 중 어느 하나에 있어서, 1개의 치환기 R^6 은 R^1 에 존재하는 것인 화합물.
- [0300] 1.32D 실시양태 0.1 내지 1.12 및 1.23 내지 1.32 중 어느 하나에 있어서, 2개의 치환기 R^6 은 R^1 에 존재하는 것인 화합물.
- [0301] 1.33 실시양태 1.28 내지 1.32 중 어느 하나에 있어서, 카르보시클릭 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R^6 으로 치환된 것인 화합물.
- [0302] 1.34 실시양태 1.33에 있어서, 카르보시클릭 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 메톡시; 및 메틸로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R^6 으로 치환되며, 예를 들어 여기서 카르보시클릭 기는 비치환되거나 또는 히드록시 및 메톡시로부터 선택된 1개의 치환기 R^6 으로 치환된 것인 화합물.
- [0303] 1.35 실시양태 1.27에 있어서, Cyc¹은
- [0304] (a-ii) 4 내지 7원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 헤테로시클릭 기 및 7 내지 9 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0305] 1.36 실시양태 1.35에 있어서, Cyc¹은
- [0306] (a-ii) 4 내지 7원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27 또는 실시양태 1.28에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0307] 1.36A 실시양태 1.36에 있어서, Cyc¹은
- [0308] (a-ii) 4 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27 또는 실시양태 1.28에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0309] 1.36B 실시양태 1.36에 있어서, Cyc¹은
- [0310] (a-ii) 4 내지 7원 포화 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27 또는 실시양태 1.28에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0311] 1.36C 실시양태 1.36에 있어서, Cyc¹은 옥세탄, 테트라히드로푸란, 옥산, 옥사스피로[3.3]헵탄, 아제티딘, 피롤리딘 및 피페리딘 기로부터 선택된 시클릭 기인 화합물.
- [0312] 1.37 실시양태 1.36에 있어서, Cyc¹은
- [0313] (a-ii) 4 내지 6원 비-방향족 (예를 들어, 포화) 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0314] 1.38 실시양태 1.37에 있어서, Cyc¹은
- [0315] (a-ii) 4 내지 6원 포화 비-방향족 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0316] 1.39 실시양태 1.38에 있어서, Cyc¹은

- [0317] (a-ii) 4 내지 6원 포화 비-방향족 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0318] 1.40 실시양태 1.39에 있어서, Cyc¹은 옥세탄, 테트라히드로푸란, 옥산, 아제티딘, 피롤리딘 및 피페리딘 기로부터 선택된 시클릭 기이고, 이들 각각은 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0319] 1.41 실시양태 1.40에 있어서, Cyc¹은 옥세탄, 테트라히드로푸란, 옥산, 아제티딘 및 피페리딘 기로부터 선택된 시클릭 기이고, 이들 각각은 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0320] 1.42 실시양태 1.40에 있어서, Cyc¹은 옥산 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0321] 1.43 실시양태 1.36 내지 1.42 중 어느 하나에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0322] 1.44 실시양태 1.43에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 히드록시; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0323] 1.45 실시양태 1.44에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0324] 1.46 실시양태 1.45에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 C₁₋₄ 알킬 예컨대 메틸; C₁₋₄ 알카노일 예컨대 아세틸; 및 C₁₋₄ 알콕시카르보닐 예컨대 tert-부톡시카르보닐로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환된 것인 화합물.
- [0325] 1.47 실시양태 1.46에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 C₁₋₄ 알킬 (예를 들어, 메틸) 기 치환기 R⁶ 또는 C₁₋₄ 알카노일 (예를 들어, 아세틸); 및 C₁₋₄ 알콕시카르보닐 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐)로부터 선택된 단일 치환기로 치환된 것인 화합물.
- [0326] 1.48 실시양태 1.47에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 메틸 기로부터 선택된 치환기 R⁶으로 치환된 것인 화합물.
- [0327] 1.49 실시양태 1.47에 있어서, 헤테로시클릭 기는 비치환된 것인 화합물.
- [0328] 1.50 실시양태 1.27에 있어서, Cyc¹은
- [0329] (a-ii) 7 내지 9 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O, N, S 및 S(O)₂으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0330] 1.51 실시양태 1.50에 있어서, Cyc¹은
- [0331] (a-ii) 7 내지 9 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유함)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.

- [0332] 1.52 실시양태 1.51에 있어서, Cyc¹은
- [0333] (a-ii) 7 내지 9 원 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 헤테로시클릭 기는 0 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 가교된 비시클릭 또는 스피로-비시클릭 기임)로부터 선택된 시클릭 기이고, 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0334] 1.53 실시양태 1.52에 있어서, Cyc¹은 0 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 7 내지 9 원 가교된 비시클릭 헤테로시클릭 기이며, 여기서 헤테로시클릭 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0335] 1.54 실시양태 1.53에 있어서, 헤테로시클릭 기는 옥사비시클로[3.2.1]옥탄 기인 화합물.
- [0336] 1.55 실시양태 1.52에 있어서, Cyc¹은 0 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 7 내지 9 원 스피로-비시클릭 헤테로시클릭 기이며, 여기서 헤테로시클릭 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0337] 1.56 실시양태 1.55에 있어서, 헤테로시클릭 기는 옥사스피로[3.3]헵탄 기인 화합물.
- [0338] 1.57 실시양태 1.27에 있어서, Cyc¹은
- [0339] (b) 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및
- [0340] (c) 페닐 기
- [0341] 로부터 선택된 시클릭 기이며;
- [0342] 여기서 헤테로아릴 기 및 페닐 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0343] 1.58 실시양태 1.57에 있어서, Cyc¹은
- [0344] (b) 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하며, 이 중 1개는 N이고, 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기
- [0345] 로부터 선택된 시클릭 기이고;
- [0346] 여기서 헤테로아릴 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0347] 1.59 실시양태 1.58에 있어서, 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피라졸 및 피리딘으로부터 선택되고, 각각은 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.
- [0348] 1.60 실시양태 1.57 내지 1.59 중 어느 하나에 있어서, 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 히드록시; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0349] 1.61 실시양태 1.60에 있어서, 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 히드록시; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0350] 1.62 실시양태 1.61에 있어서, 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 O-Hyd¹; 및 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.
- [0351] 1.63 실시양태 1.61에 있어서, 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 Hyd¹로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 R⁶으로

로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.

[0352] 1.64 실시양태 1.61에 있어서, 헤테로아릴 기는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 C₁₋₄ 알킬 (예를 들어, 메틸) 기로부터 선택된 치환기 R⁶으로 치환된 것인 화합물.

[0353] 1.65 실시양태 1.27에 있어서, Cyc¹은

[0354] (c) 페닐 기

[0355] 로부터 선택된 시클릭 기이며;

[0356] 여기서 페닐 기는 실시양태 1.27에 정의된 바와 같이 비치환된 또는 치환된 것인 화합물.

[0357] 1.66 실시양태 1.65에 있어서, 페닐 기는 비치환된 것인 화합물.

[0358] 1.67 실시양태 0.1 내지 1.13, 1.23 내지 1.32, 1.35 내지 1.41, 1.50 내지 1.59 및 1.65 중 어느 하나에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; 옥소; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.

[0359] 1.67A 실시양태 0.1 내지 1.13, 1.23 내지 1.32, 1.35 내지 1.41, 1.50 내지 1.59 및 1.65 중 어느 하나에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; NH(Hyd¹); N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.

[0360] 1.67B 실시양태 0.1 내지 1.13, 1.23 내지 1.32, 1.35 내지 1.41, 1.50 내지 1.59 및 1.65 중 어느 하나에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; 옥소; 플루오린; N(Hyd¹)₂ (예를 들어, -NM^{e2}); O-Hyd¹ (예를 들어, 메톡시); -C(=O)-Hyd¹ (예를 들어, -C(=O)-메틸); -C(=O)-O-Hyd¹ (예를 들어, -C(=O)-O-tBu) 및 Hyd¹ (예를 들어, 메틸, 에틸, 이소-프로필)로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기인 화합물.

[0361] 1.68 실시양태 1.67에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; 플루오린; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.

[0362] 1.69 실시양태 1.68에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 임의로 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 C₁₋₄ 비-방향족 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.

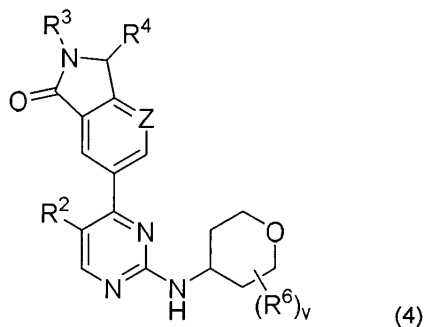
[0363] 1.70 실시양태 1.69에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 임의로 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기)인 화합물.

[0364] 1.71 실시양태 1.70에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R⁶이 존재하고, 히드록시; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택되며; 여기서 Hyd¹은 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 포화 C₁₋₃ 탄화수소 기

예컨대 알킬 또는 시클로프로필 기)인 화합물.

[0365] 1.72 실시양태 1.71에 있어서, 0, 1 또는 2개의 치환기 R^6 이 존재하고, 히드록시; 메틸; 메톡시; 아세틸; 및 tert-부톡시카르보닐로부터 선택된 것인 화합물.

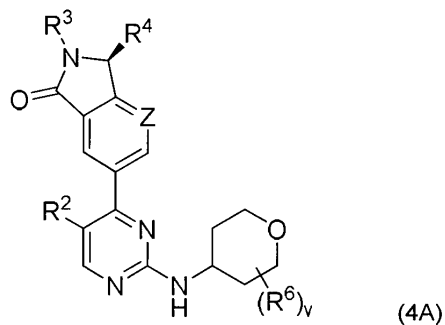
[0366] 1.73 실시양태 1.7, 1.42 내지 1.49 및 1.67 내지 1.72 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (4)의 화합물, 또는 그 의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0367]

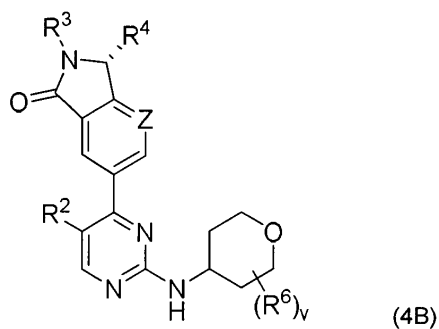
[0368] 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 Z는 실시양태 1.0, 1.7, 1.42 내지 1.49 및 1.67 내지 1.72 중 어느 하나에 정의된 바 와 같고; v는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0369] 1.73A 실시양태 1.73에 있어서, 구조 (4A)를 갖는 화합물.



[0370]

[0371] 1.73B 실시양태 1.73에 있어서, 구조 (4B)를 갖는 화합물.



[0372]

[0373] 1.74 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 0, 1 또는 2인 화합물.

[0374] 1.75 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 0 또는 1인 화합물.

[0375] 1.76 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 0인 화합물.

[0376] 1.77 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 1인 화합물.

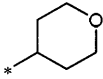
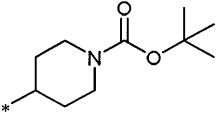
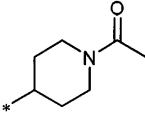
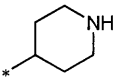
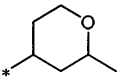
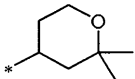
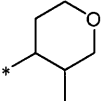
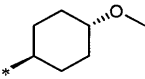
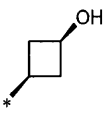
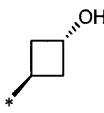
[0377] 1.78 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 2인 화합물.

[0378] 1.79 실시양태 1.73 내지 1.73B 중 어느 하나에 있어서, v는 3인 화합물.

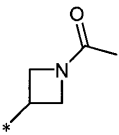
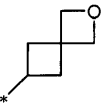
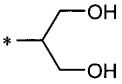
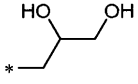
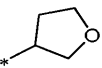
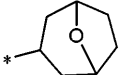
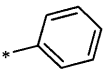
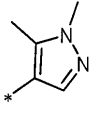
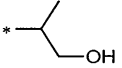
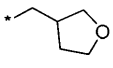
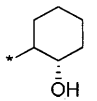
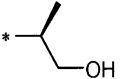
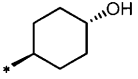
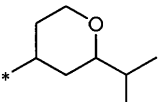
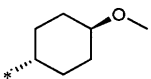
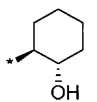
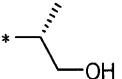
[0379] 1.80 실시양태 0.1 내지 1.79 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 하기 표 1 중 기 AA 내지 AC로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.

[0380] 1.80A 실시양태 0.1 내지 1.79 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 하기 표 1 중 기 AA 내지 ABI로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.

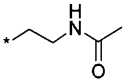
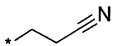
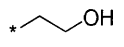
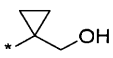
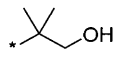
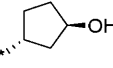
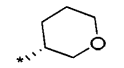
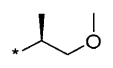
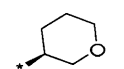
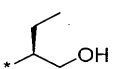
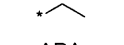
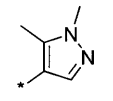
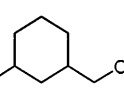
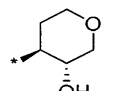
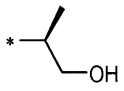
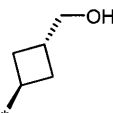
[0381] 표 1

		
AA	AB	AC
		
AD	AE	AF
		
AG	AH	AI
		
AJ	AK	AL

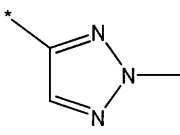
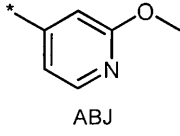
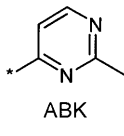
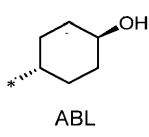
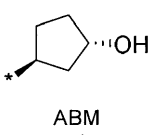
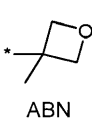
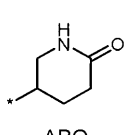
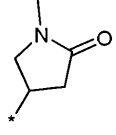
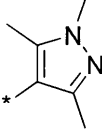
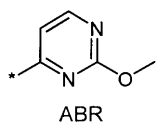
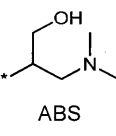
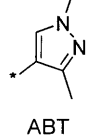
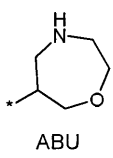
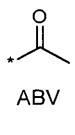
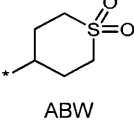
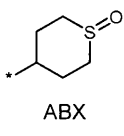
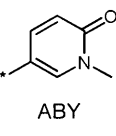
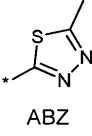
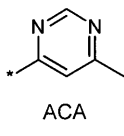
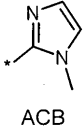
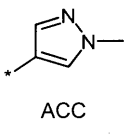
[0382]

 AM	 AN	 AO
 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
 AY	 AZ	 AAA
 AAB	 AAC	 AAD
 AAE	 AAF	 AAG
 AAH	 AAI	 AAJ

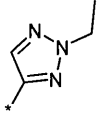
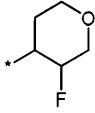
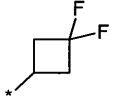
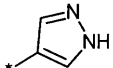
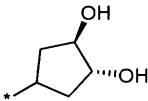
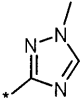
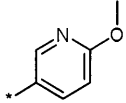
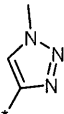
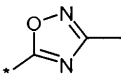
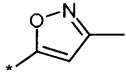
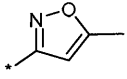
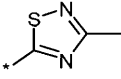
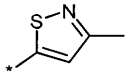
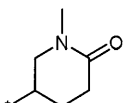
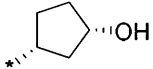
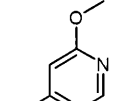
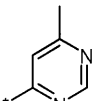
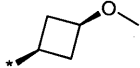
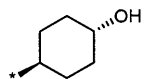
[0383]

 AAK	 AAL	 AAM
 AAN	 AAO	 AAP
 AAQ	 AAR	 AAS
 AAT	 AAU	 AAV
 AAW	 AAX	 AAY
 AAZ	 ABA	 ABB
 ABC	 ABD	 ABE
 ABF	 ABG	 ABH

[0384]

 ABI	 ABJ	 ABK
 ABL	 ABM	 ABN
 ABO	 ABP	 ABQ
 ABR	 ABS	 ABT
 ABU	 ABV	 ABW
 ABX	 ABY	 ABZ
 ACA	 ACB	 ACC

[0385]

 ACD	 ACE	 ACF
 ACG	 ACH	 ACI
 ACJ	 ACK	 ACL
 ACM	 ACN	 ACO
 ACP	 ACQ	 ACR
 ACS	 ACT	 ACU
 ACV	 ACW	 ACX
 ACY		

[0386]

[0387] 1.81 실시양태 1.80A에 있어서, R¹은 표 1 중 기 AA, AE, AF, AG 및 AY로부터 선택된 것인 화합물.

[0388] 1.81A 실시양태 1.80A에 있어서, R¹은 표 1 중 기 AA, AE, AF, AG, AY, AAC, AAF 및 ABI로부터 선택된 것인 화합물.

[0389] 1.81B 실시양태 1.80에 있어서, R¹은 표 1 중 기 AA, ABJ 및 ABK로부터 선택된 것인 화합물.

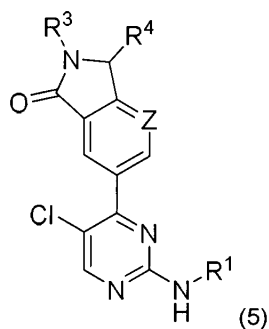
[0390] 1.82 실시양태 1.81에 있어서, R¹은 표 1 중 기 AA인 화합물.

[0391] 1.82A 실시양태 1.81A에 있어서, R¹은 표 1 중 기 ABI인 화합물.

[0392] 1.82B 실시양태 1.81B에 있어서, R¹은 표 1 중 기 ABJ인 화합물.

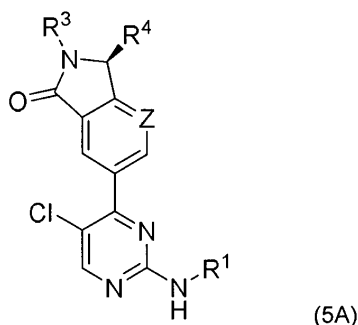
[0393] 1.82C 실시양태 1.81B에 있어서, R¹은 표 1 중 기 ABK인 화합물.

- [0394] 1.83 실시양태 0.1 내지 1.82 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 개의 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0395] 1.83A 실시양태 0.1 내지 1.82 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; 브로민; 및 1개 이상의 플루오린 원자로 임의로 치환된 C_{1-3} 개의 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0396] 1.84 실시양태 1.83에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; C_{1-3} 알킬; C_{2-3} 알케닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0397] 1.84A 실시양태 1.83에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; 브로민; C_{1-3} 알킬; C_{2-3} 알케닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0398] 1.85 실시양태 1.84에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; 메틸; 에틸; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0399] 1.85A 실시양태 1.84A에 있어서, R^2 는 수소; 플루오린; 염소; 브로민; 메틸; 에틸; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0400] 1.86 실시양태 1.84에 있어서, R^2 는 플루오린; 염소; 에틸; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0401] 1.86A 실시양태 1.84A에 있어서, R^2 는 플루오린; 염소; 브로민; 에틸; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 시클로프로필; 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0402] 1.87 실시양태 1.84에 있어서, R^2 는 염소; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 및 시클로프로필로부터 선택된 것인 화합물.
- [0403] 1.87A 실시양태 1.84A에 있어서, R^2 는 염소; 브로민; 이소프로필; 비닐; 이소프로페닐; 및 시클로프로필로부터 선택된 것인 화합물.
- [0404] 1.88 실시양태 1.84에 있어서, R^2 는 염소인 화합물.
- [0405] 1.88A 실시양태 1.84A에 있어서, R^2 는 브로민인 화합물.
- [0406] 1.89 실시양태 1.88에 있어서, 화학식 (5)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.

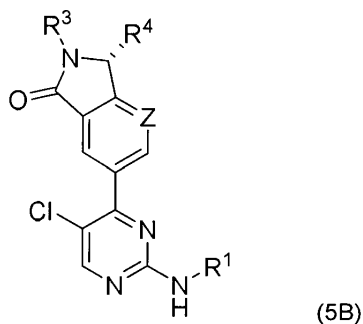


[0407]

[0408] 1.89A 실시양태 1.89에 있어서, 구조 (5A)를 갖는 화합물

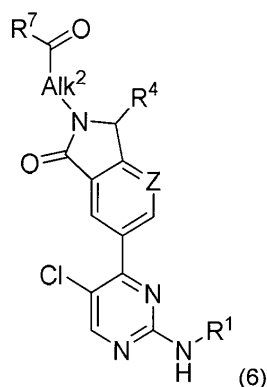


[0409] 1.89B 실시양태 1.89에 있어서, 구조 (5B)를 갖는 화합물



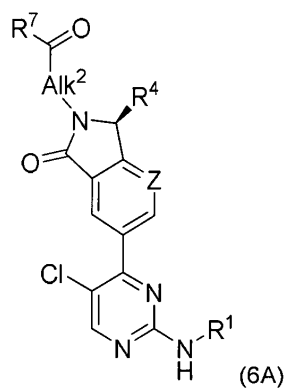
- [0411]
- [0412] 1.90 실시양태 0.1 내지 1.89B 중 어느 하나에 있어서, Z는 CR^Z인 화합물.
- [0413] 1.91 실시양태 1.90에 있어서, R^Z는 수소, 플루오린, 염소, 메틸, 히드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택된 것인 화합물.
- [0414] 1.92 실시양태 1.91에 있어서, R^Z는 수소 및 플루오린으로부터 선택된 것인 화합물.
- [0415] 1.93 실시양태 1.92에 있어서, R^Z는 수소인 화합물.
- [0416] 1.94 실시양태 0.1 내지 1.89 중 어느 하나에 있어서, Z는 N인 화합물.
- [0417] 1.95 실시양태 0.1 내지 1.94 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 수소 및 히드록시, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 시클릭 아미노 기 또는 메톡시로 임의로 치환된 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되며; 여기서 시클릭 아미노 기는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, N-메틸-피페라진, 모르폴린 및 티오모르폴린으로부터 선택된 것인 화합물.
- [0418] 1.96 실시양태 1.95에 있어서, R⁴는 수소, 메틸, -CH₂OH, -CH₂NH₂; -(CH₂)₂OH; -(CH₂)₂OCH₃; 및 -(CH₂)₂NH₂로부터 선택된 것인 화합물.
- [0419] 1.97 실시양태 1.95에 있어서, R⁴는 수소, 메틸, -CH₂OH 및 -(CH₂)₂OH로부터 선택된 것인 화합물.
- [0420] 1.98 실시양태 1.97에 있어서, R⁴는 수소인 화합물.
- [0421] 1.99 실시양태 1.97에 있어서, 여기서 R⁴는 메틸인 화합물.
- [0422] 1.100 실시양태 1.97에 있어서, R⁴는 -CH₂OH인 화합물.
- [0423] 1.101 실시양태 0.1 내지 1.100 중 어느 하나에 있어서, R³은 수소인 화합물.

- [0424] 1.102 실시양태 0.1 내지 1.100 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 기 L^1-R^7 이고; L^1 은 결합; Alk^2 , Alk^2-O 및 $Alk^2-C(=O)$ 로부터 선택되며, 여기서 Alk^2 는 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 1개 이상의 히드록시 또는 플루오린 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0425] 1.103 실시양태 1.102에 있어서, L^1 은 결합인 화합물.
- [0426] 1.104 실시양태 1.102에 있어서, L^1 은 기 Alk^2 인 화합물.
- [0427] 1.105 실시양태 1.102에 있어서, L^1 은 기 Alk^2-O 인 화합물.
- [0428] 1.106 실시양태 1.102에 있어서, L^1 은 $Alk^2-C(=O)$ 인 화합물.
- [0429] 1.106A 실시양태 0.1 내지 1.102 및 1.104 내지 1.106 중 어느 하나에 있어서, Alk^2 는 1개 이상의 히드록실 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0430] 1.107 실시양태 0.1 내지 1.102 및 1.104 내지 1.106 중 어느 하나에 있어서, Alk^2 는 C_{1-4} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0431] 1.107A 실시양태 1.106A에 있어서, Alk^2 는 1개 이상의 히드록실 치환기로 임의로 치환된 C_{1-3} 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0432] 1.108 실시양태 1.107에 있어서, Alk^2 는 C_{1-3} 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0433] 1.108A 실시양태 1.107A에 있어서, Alk^2 는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CH_2OH)$ 및 $CH(CH_2CH_3)$ 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0434] 1.109 실시양태 1.108에 있어서, Alk^2 는 CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$ 및 $C(CH_3)_2$ 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0435] 1.109A 실시양태 1.109에 있어서, Alk^2 는 CH_2 및 $CH(CH_3)$ 로부터 선택된 것인 화합물.
- [0436] 1.110 실시양태 1.109에 있어서, Alk^2 는 CH_2 인 화합물.
- [0437] 1.110A 실시양태 1.109에 있어서, Alk^2 는 $CH(CH_3)$ 인 화합물.
- [0438] 1.110B 실시양태 1.108A에 있어서, Alk^2 는 $CH(CH_2OH)$ 인 화합물.
- [0439] 1.111 실시양태 1.106 내지 1.110 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (6)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



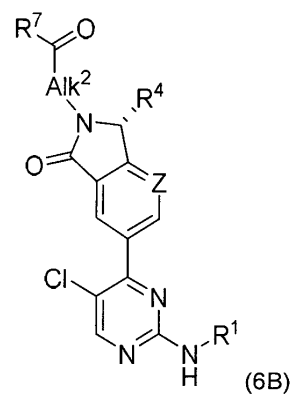
[0440]

[0441] 1.111A 실시양태 1.111에 있어서, 구조 (6A)를 갖는 화합물.



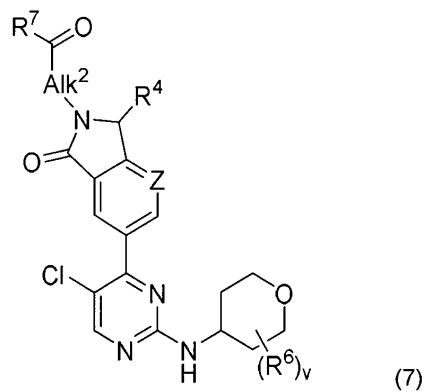
[0442]

[0443] 1.111B 실시양태 1.111에 있어서, 구조 (6B)를 갖는 화합물.



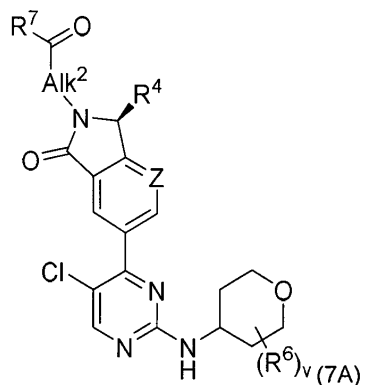
[0444]

[0445] 1.112 실시양태 1.111에 있어서, 화학식 (7)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



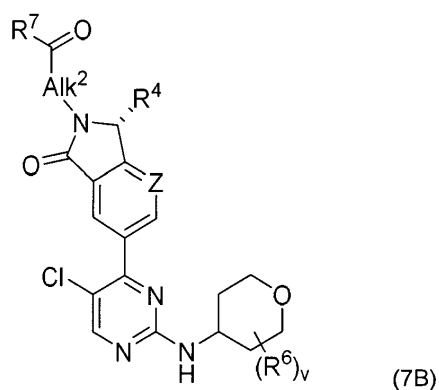
[0446]

[0447] 1.112A 실시양태 1.112에 있어서, 화학식 (7A)를 갖는 화합물.



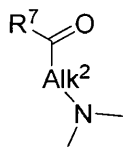
[0448]

[0449] 1.112B 실시양태 1.112에 있어서, 화학식 (7B)를 갖는 화합물.



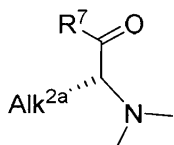
[0450]

[0451] 1.112C 실시양태 1.111 내지 1.112B 중 어느 하나에 있어서,



[0452]

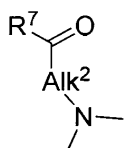
[0453] 의 모이어티가



[0454]

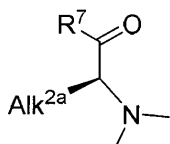
[0455] 의 구조 (여기서 Alk^{2a}는 Alk²의 잔기임)를 갖는 것인 화합물.

[0456] 1.112D 실시양태 1.111 내지 1.112B 중 어느 하나에 있어서,



[0457]

[0458] 의 모이어티가



[0459]

[0460] 의 구조 (여기서 Alk^{2a} 는 Alk^2 의 잔기임)를 갖는 것인 화합물.

[0461] 1.112E 실시양태 1.112C 또는 1.112D에 있어서, Alk^{2a} 는 히드록시로 임의로 치환된 수소 및 C_{1-3} 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

[0462] 1.112F 실시양태 1.112E에 있어서, Alk^{2a} 는 수소 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물.

[0463] 1.112G 실시양태 1.112F에 있어서, Alk^{2a} 는 수소인 화합물.

[0464] 1.112H 실시양태 1.112E에 있어서, Alk^{2a} 는 메틸인 화합물.

[0465] 1.113 실시양태 0.1 내지 1.100 및 1.102 내지 1.112H 중 어느 하나에 있어서, R^7 은

[0466] · NR^8R^9 ;

[0467] · 그의 탄소 고리원을 통해 L^1 에 부착되고, 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기;

[0468] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

[0469] 로부터 선택되는 화합물.

[0470] 1.114 실시양태 1.113에 있어서, R^7 은 그의 탄소 고리원을 통해 L^1 에 부착되고, 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기인 화합물.

[0471] 1.115 실시양태 1.114에 있어서, R^7 은 그의 탄소 고리원을 통해 L^1 에 부착되고, 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기인 화합물.

[0472] 1.116 실시양태 1.115에 있어서, R^7 은

[0473] · C_{3-6} 시클로알킬 기;

[0474] · 페닐 기;

[0475] · O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-7원 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및

[0476] · O, N 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5-6 원 헤테로아릴 기

[0477] 로부터 선택된 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고;

- [0478] 각각의 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0479] 1.117 실시양태 1.116에 있어서, R^7 은
- [0480] · C_{3-6} 시클로알킬 기;
- [0481] · 페닐 기;
- [0482] · O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-7원 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및
- [0483] · O, N 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5-6 원 헤테로아릴 기
- [0484] 로부터 선택된 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고;
- [0485] 각각의 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0486] 1.118 실시양태 1.117에 있어서, R^7 은
- [0487] · C_{3-6} 시클로알킬 기;
- [0488] · O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-6 원 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및
- [0489] · O, N 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 원 헤테로아릴 기
- [0490] 로부터 선택된 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고;
- [0491] 각각의 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0492] 1.119 실시양태 1.118에 있어서, R^7 은
- [0493] · C_{3-5} 시클로알킬 기;
- [0494] · O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 4-6 원 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및
- [0495] · O 및 N으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 원 헤테로아릴 기
- [0496] 로부터 선택된 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고;
- [0497] 각각의 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0498] 1.120 실시양태 1.119에 있어서, R^7 은 시클로프로필; 시클로펜탄; 옥세탄; 테트라히드로푸란; 피롤리딘; 피롤리돈; 피페리돈; 이속사졸; 옥사디아졸 및 트리아졸로부터 선택된 모노시클릭 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기이고; 각각의 모노시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0499] 1.121 실시양태 1.113에 있어서, R^7 은, 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.
- [0500] 1.122 실시양태 1.121에 있어서, R^7 은, 히드록시; 옥소; 할로젠; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1

개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.

[0501] 1.123 실시양태 1.122에 있어서, R^7 은, 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.

[0502] 1.124 실시양태 1.123에 있어서, R^7 은, 히드록시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O 및 N, 카르보시클릭으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.

[0503] 1.125 실시양태 1.123에 있어서, R^7 은 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기이며; 여기서 비-시클릭 C_{1-4} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있는 것인 화합물.

[0504] 1.126 실시양태 1.113에 있어서, R^7 은 기 NR^8R^9 인 화합물.

[0505] 1.127 실시양태 1.1.26에 있어서, R^8 은 수소; C_{1-4} 알킬; 시클로부틸; 시클로프로필메틸 및 히드록시- C_{2-4} -알킬로부터 선택된 것인 화합물.

[0506] 1.128 실시양태 1.127에 있어서, R^8 은 수소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 시클로프로필; 히드록시에틸; 및 히드록시프로필로부터 선택된 것인 화합물.

[0507] 1.129 실시양태 1.128에 있어서, R^8 은 수소; 메틸; 에틸; 및 히드록시에틸로부터 선택된 것인 화합물.

[0508] 1.130 실시양태 1.129에 있어서, R^8 은 수소 및 메틸로부터 선택된 것인 화합물.

[0509] 1.131 실시양태 1.130에 있어서, R^8 은 수소인 화합물.

[0510] 1.132 실시양태 1.130에 있어서, R^8 은 메틸인 화합물.

[0511] 1.133 실시양태 1.126 내지 1.131 중 어느 하나에 있어서, R^9 는

[0512] · 수소;

[0513] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기; 및

[0514] · 히드록시; 옥소; 할로겐; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

- [0515]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0516] 1.133A 실시양태 1.133에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.
- [0517] 1.133B 실시양태 1.133A에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기인 화합물.
- [0518] 1.133C 실시양태 1.133B에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-3} 탄화수소 기인 화합물.
- [0519] 1.134 실시양태 1.131 또는 실시양태 1.132에 있어서, R^9 는
- [0520] · 수소;
- [0521] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기; 및
- [0522] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0523]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0524] 1.135 실시양태 1.134에 있어서, R^9 는
- [0525] · 수소;
- [0526] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 기;
- [0527] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 4 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 1 또는 2개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 헤테로시클릭 기; 및
- [0528] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0529]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0530] 1.136 실시양태 1.135에 있어서, R^9 는

- [0531] · 수소;
- [0532] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 갖는 카르보시클릭 기;
- [0533] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 4 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 1 또는 2개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 헤테로시클릭 기; 및
- [0534] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0535]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0536] 1.137 실시양태 1.136에 있어서, R^9 는
- [0537] · 수소;
- [0538] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 카르보시클릭 기;
- [0539] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비시클릭 카르보시클릭 기;
- [0540] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 4 내지 7 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기; 및
- [0541] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0542]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0543] 1.138 실시양태 1.137에 있어서, R^9 는
- [0544] · 수소;
- [0545] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 비-방향족 카르보시클릭 기;
- [0546] · 비-방향족이거나 또는 1개 이하의 방향족 고리를 함유하고; 비시클릭 카르보시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비시클릭 카르보시클릭 기;
- [0547] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 4 내지 7 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기; 및
- [0548] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)

- [0549]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0550] 1.138A 실시양태 1.138에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.
- [0551] 1.138B 실시양태 1.138A에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기인 화합물.
- [0552] 1.138C 실시양태 1.138B에 있어서, R^9 는, 히드록시; 및 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0 또는 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-3} 탄화수소 기인 화합물.
- [0553] 1.139 실시양태 1.138에 있어서, R^9 는
- [0554] · 수소;
- [0555] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릭 기;
- [0556] · 방향족 고리 또는 비-방향족 고리를 함유하고; 비시클릭 카르보시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 9 또는 10개의 고리원을 갖는 비시클릭 카르보시클릭 기;
- [0557] · 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된, 4 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기; 및
- [0558] · 히드록시; 할로겐; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 페닐; 및 4 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 비-시클릭 포화 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)
- [0559]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0560] 1.139A 실시양태 1.139에 있어서, R^9 는 히드록시; 페닐; 및 4 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되며, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 비-시클릭 포화 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음)인 화합물.
- [0561] 1.139B 실시양태 1.139A에 있어서, R^9 는 히드록시; 페닐; 및 4 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1개는 0 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 모노시클릭 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이고, 상기 페닐 또는 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0562] 1.139C 실시양태 1.139B에 있어서, R^9 는 히드록시; 페닐; 및 피리딜로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이고; 상기 페닐 또는 피리딜 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치

환된 것인 화합물.

[0563] 1.139D 실시양태 1.139C에 있어서, R^9 는 히드록시; 및 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이고, 상기 페닐 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0564] 1.139E 실시양태 1.139C에 있어서, R^9 는 히드록시; 및 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이며, 상기 페닐 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노; 및 OR^{12} 으로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필 또는 시클로프로필이고, 각각은 플루오린으로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0565] 1.139F 실시양태 1.139C에 있어서, R^9 는 히드록시; 및 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이며, 상기 페닐 기는 1 또는 2개의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 플루오린 및 OR^{12} 으로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필 또는 시클로프로필이고, 각각은 플루오린으로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0566] 1.139G 실시양태 1.139C에 있어서, R^9 는 히드록시; 및 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이며, 상기 페닐 기는 1 또는 2개의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 플루오린 및 OR^{12} 으로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필 또는 시클로프로필이고, 각각은 비치환된 것인 화합물.

[0567] 1.139H 실시양태 1.139C에 있어서, R^9 는 히드록시; 및 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C_{1-3} 탄화수소 기이며, 상기 페닐 기는 1 또는 2개의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환되고, 여기서 R^{10} 은 플루오린 및 OR^{12} 으로부터 선택되며, 여기서 R^{12} 는 비치환된 메틸인 화합물.

[0568] 1.139J 실시양태 1.133 내지 1.139H 중 어느 하나에 있어서, R^9 는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기 및 임의로 히드록실 기로 치환된 비-시클릭 포화 탄화수소 기이며, 여기서 비-시클릭 포화 탄화수소 기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물.



[0569] 여기서

[0571] R^{15} 는 C_{1-3} 알킬 또는 히드록시- C_{1-3} 알킬이고; "a"는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기에 대한 부착 지점을 나타내고, "b"는 NR^8R^9 의 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

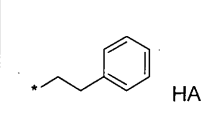
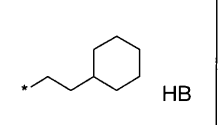
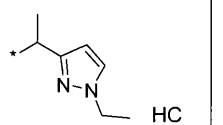
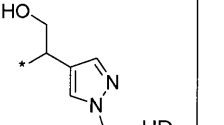
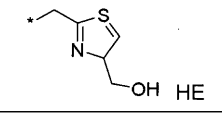
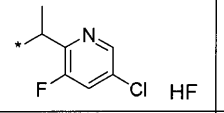
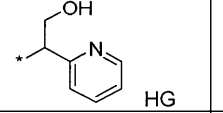
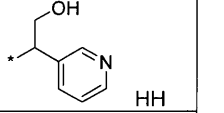
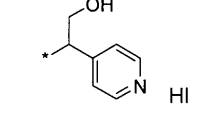
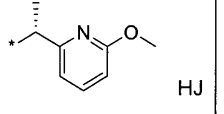
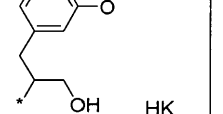
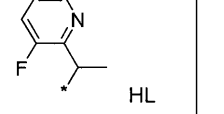
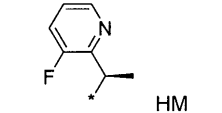
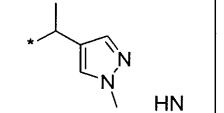
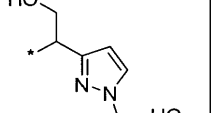
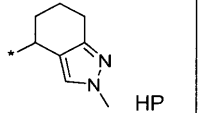
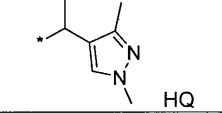
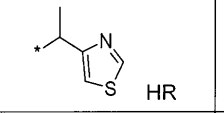
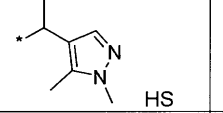
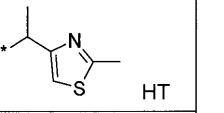
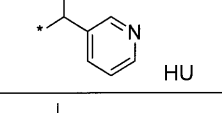
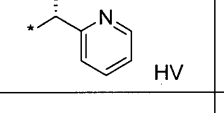
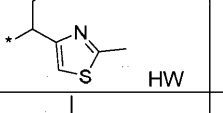
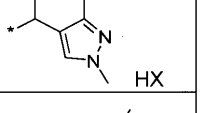
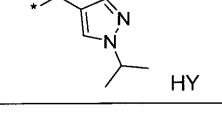
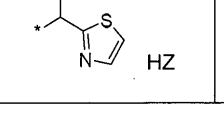
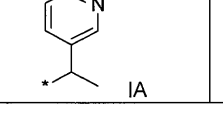
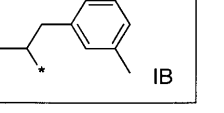
[0572] 1.139K 실시양태 1.133 내지 1.139H 중 어느 하나에 있어서, R^9 는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기 및 임의로 히드록실 기로 치환된 비-시클릭 포화 탄화수소 기이며, 여기서 비-시클릭 포화 탄화수소 기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물.



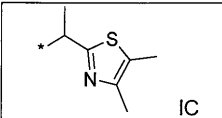
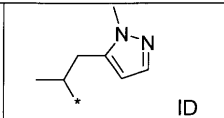
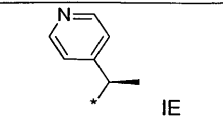
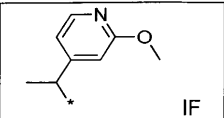
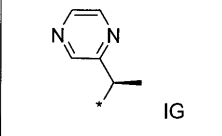
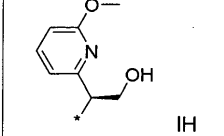
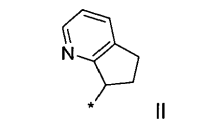
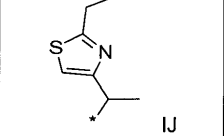
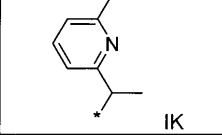
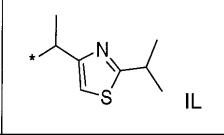
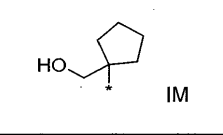
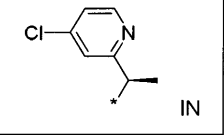
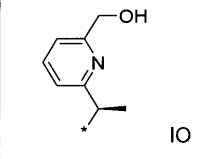
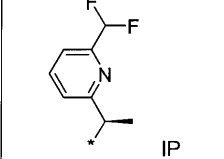
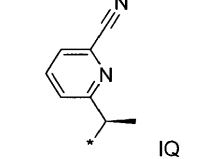
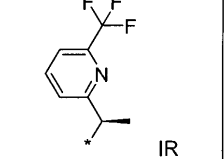
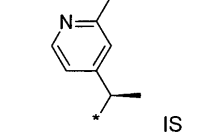
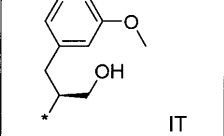
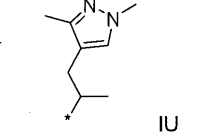
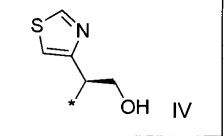
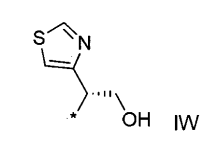
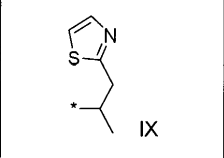
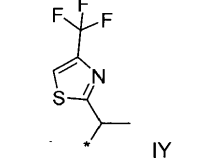
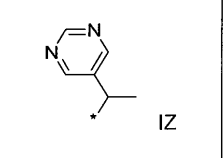
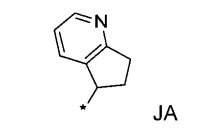
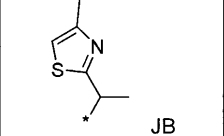
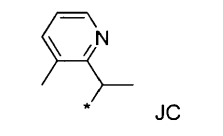
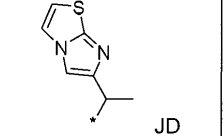
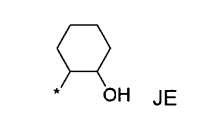
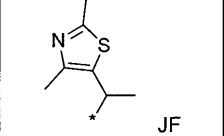
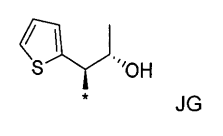
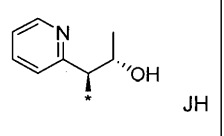
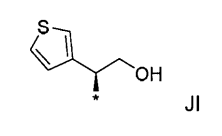
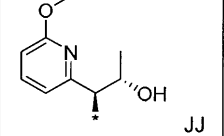
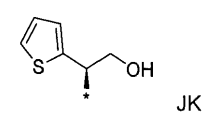
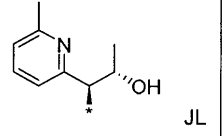
[0573] 여기서

[0575] R^{15} 는 C_{1-3} 알킬 또는 히드록시- C_{1-3} 알킬이고; "a"는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기에 대한 부착 지점을 나타내고, "b"는 NR^8R^9 의 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

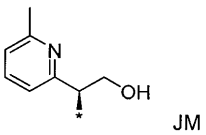
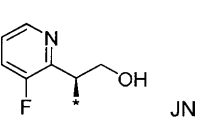
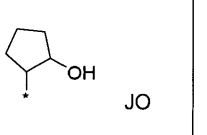
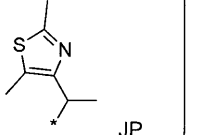
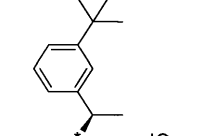
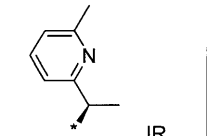
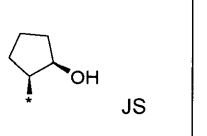
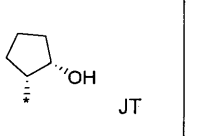
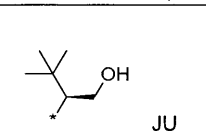
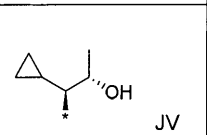
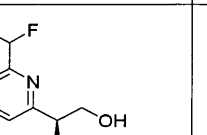
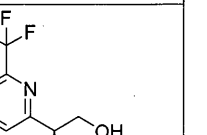
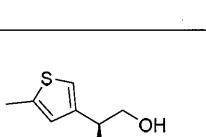
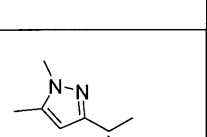
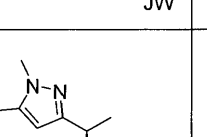
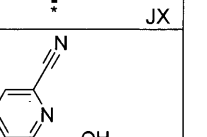
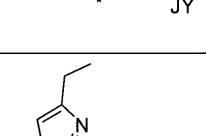
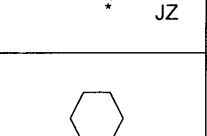
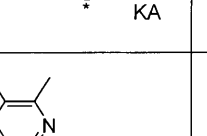
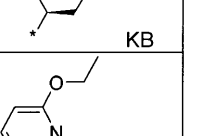
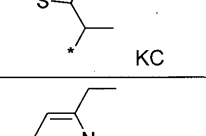
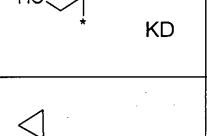
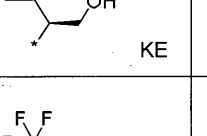
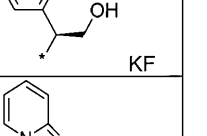
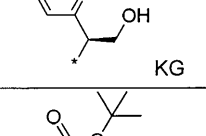
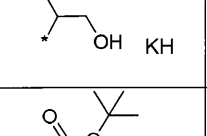
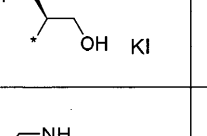
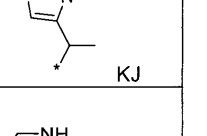
- [0576] 1.140 실시양태 1.139에 있어서, R⁹는
- [0577] · 수소;
- [0578] · 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 기;
- [0579] · 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된 인단 및 테트라히드로나프탈렌;
- [0580] · 각각 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된 옥세탄 및 옥사닐; 및
- [0581] · 히드록시; 할로겐; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 페닐; 및 옥세탄으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 포화 C₁₋₆ 탄화수소 기 (여기서 페닐 또는 옥세탄 기는 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환됨)
- [0582]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0583] 1.140A 실시양태 0.1 내지 1.132 중 어느 하나에 있어서, R⁹는 하기 표 3 중 기 HA 내지 SX로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.

 HA	 HB	 HC	 HD
 HE	 HF	 HG	 HH
 HI	 HJ	 HK	 HL
 HM	 HN	 HO	 HP
 HQ	 HR	 HS	 HT
 HU	 HV	 HW	 HX
 HY	 HZ	 IA	 IB

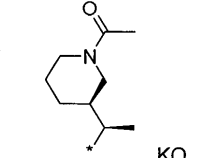
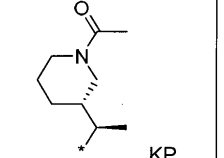
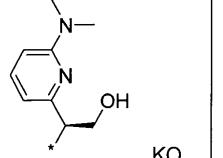
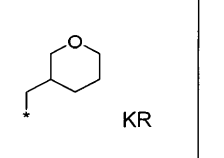
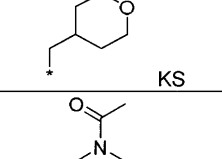
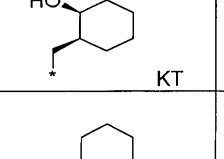
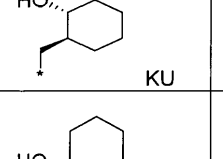
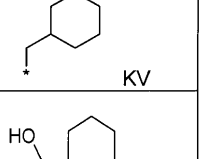
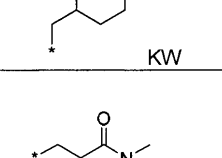
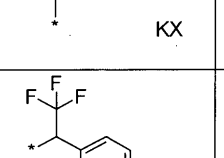
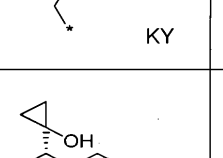
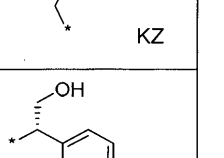
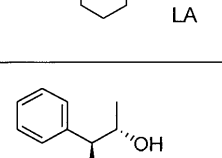
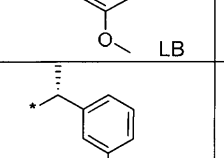
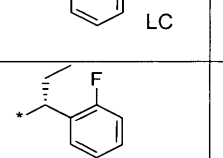
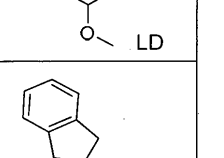
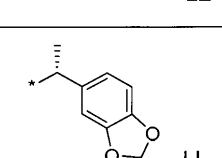
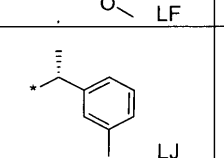
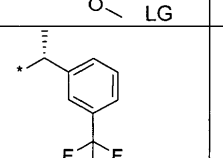
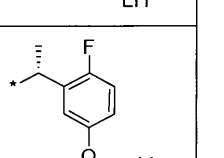
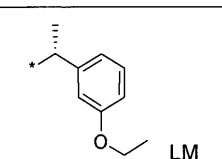
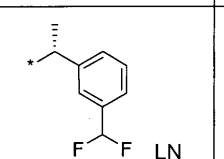
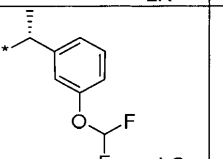
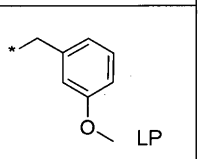
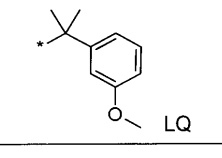
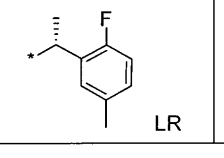
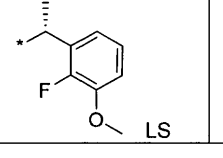
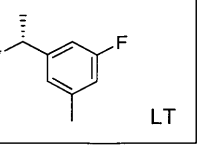
[0584]

 IC	 ID	 IE	 IF
 IG	 IH	 II	 IJ
 IK	 IL	 IM	 IN
 IO	 IP	 IQ	 IR
 IS	 IT	 IU	 IV
 IW	 IX	 IY	 IZ
 JA	 JB	 JC	 JD
 JE	 JF	 JG	 JH
 JI	 JJ	 JK	 JL

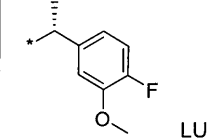
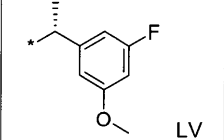
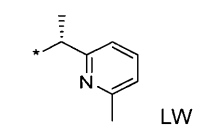
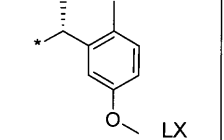
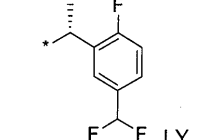
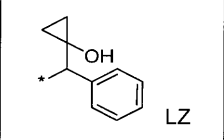
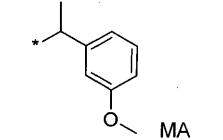
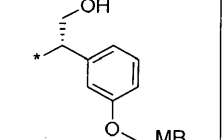
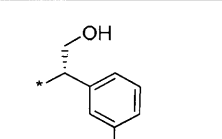
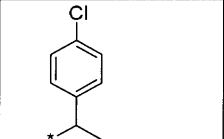
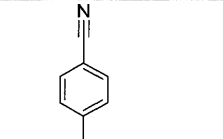
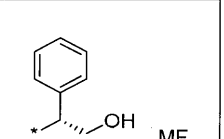
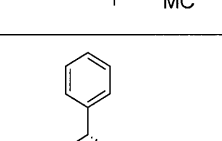
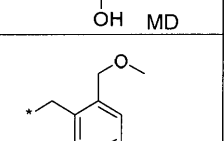
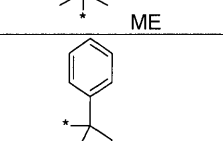
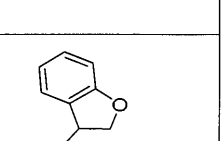
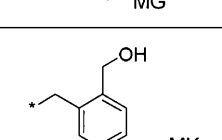
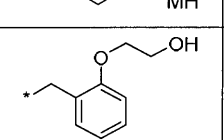
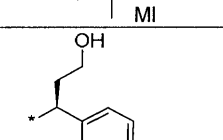
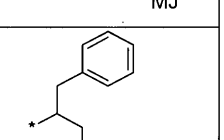
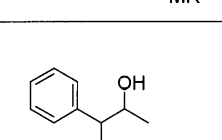
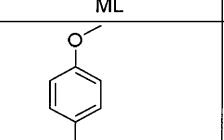
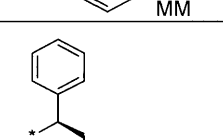
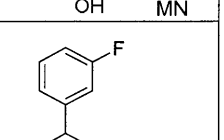
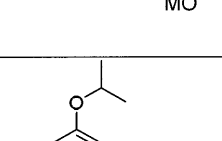
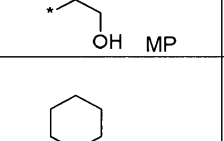
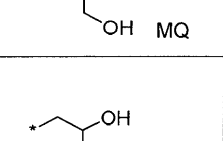
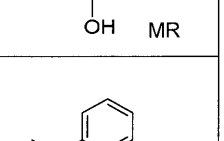
[0585]

 JM	 JN	 JO	 JP
 JQ	 JR	 JS	 JT
 JU	 JV	 JW	 JX
 JY	 JZ	 KA	 KB
 KC	 KD	 KE	 KF
 KG	 KH	 KI	 KJ
 KK	 KL	 KM	 KN

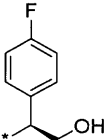
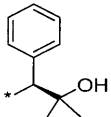
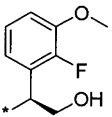
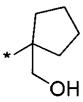
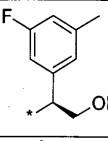
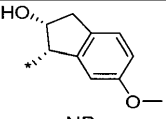
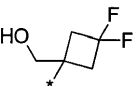
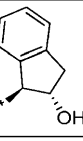
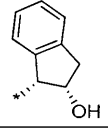
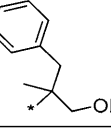
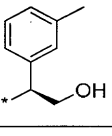
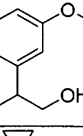
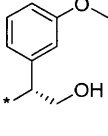
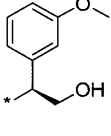
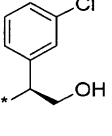
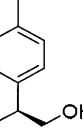
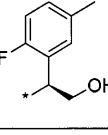
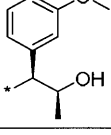
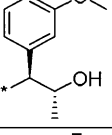
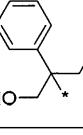
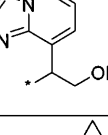
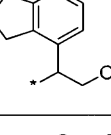
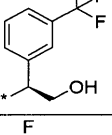
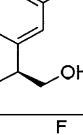
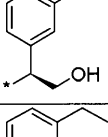
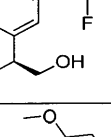
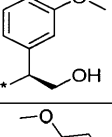
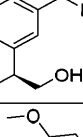
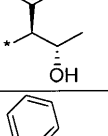
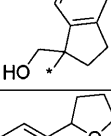
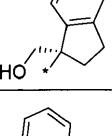
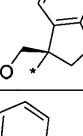
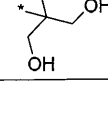
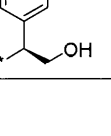
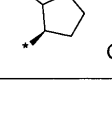
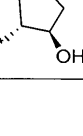
[0586]

 KO	 KP	 KQ	 KR
 KS	 KT	 KU	 KV
 KW	 KX	 KY	 KZ
 LA	 LB	 LC	 LD
 LE	 LF	 LG	 LH
 LI	 LJ	 LK	 LL
 LM	 LN	 LO	 LP
 LQ	 LR	 LS	 LT

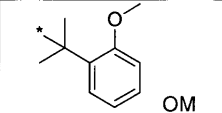
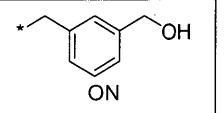
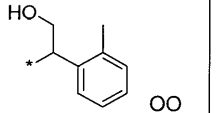
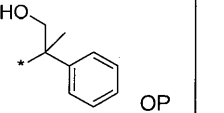
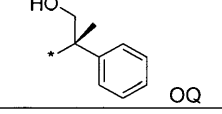
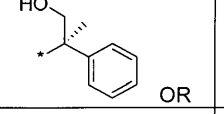
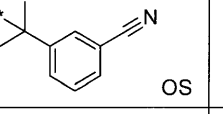
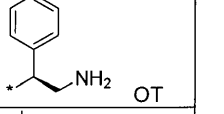
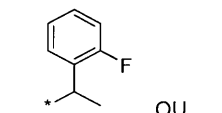
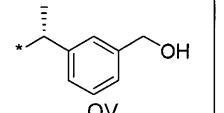
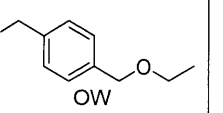
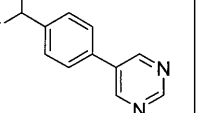
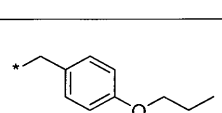
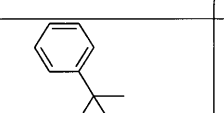
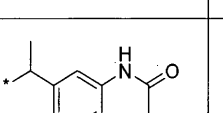
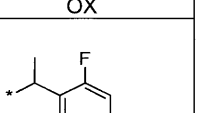
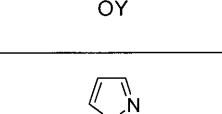
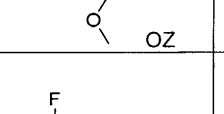
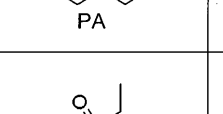
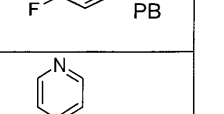
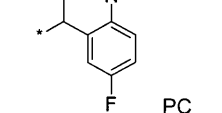
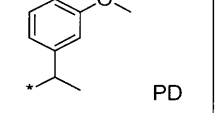
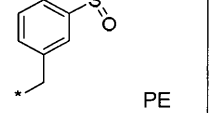
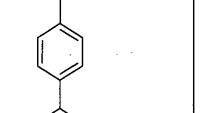
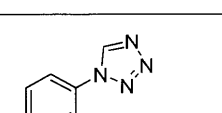
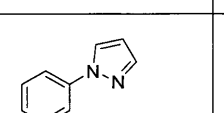
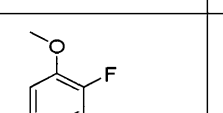
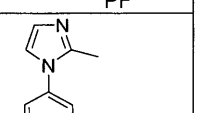
[0587]

 LU	 LV	 LW	 LX
 LY	 LZ	 MA	 MB
 MC	 MD	 ME	 MF
 MG	 MH	 MI	 MJ
 MK	 ML	 MM	 MN
 MO	 MP	 MQ	 MR
 MS	 MT	 MU	 MV

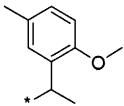
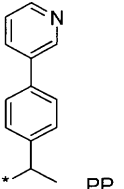
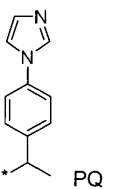
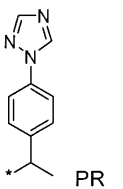
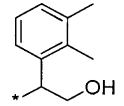
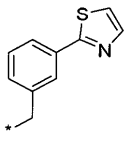
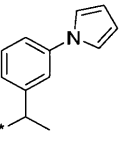
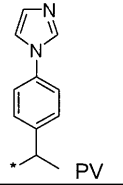
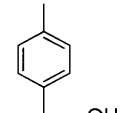
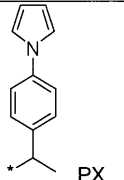
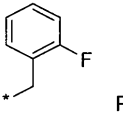
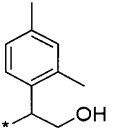
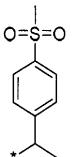
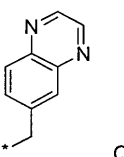
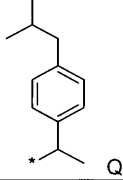
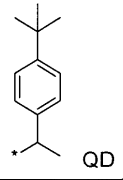
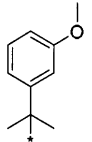
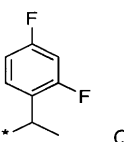
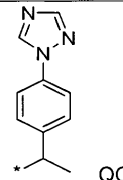
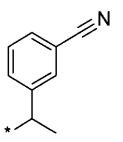
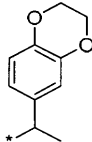
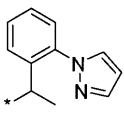
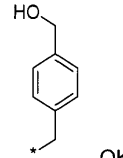
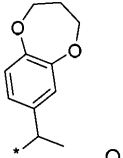
[0588]

 MW	 MX	 MY	 MZ
 NA	 NB	 NC	 ND
 NE	 NF	 NG	 NH
 NO	 NP	 NQ	 NR
 NS	 NT	 NU	 NV
 NW	 NX	 NY	 NZ
 OA	 OB	 OC	 OD
 OE	 OF	 OG	 OH
 OI	 OJ	 OK	 OL

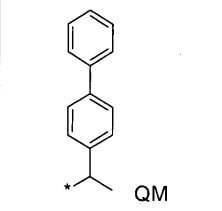
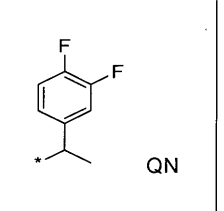
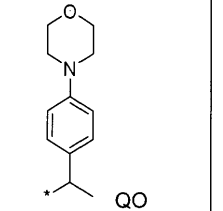
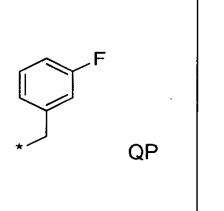
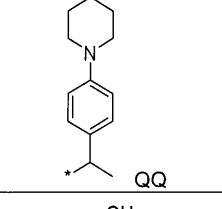
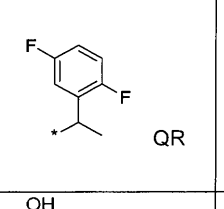
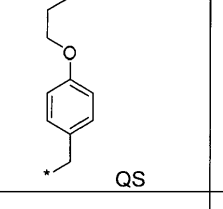
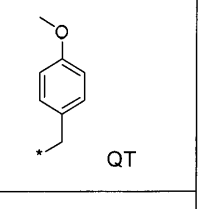
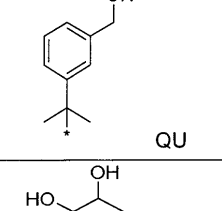
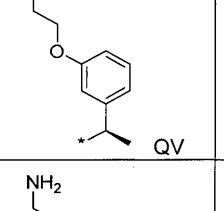
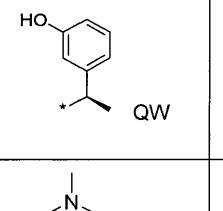
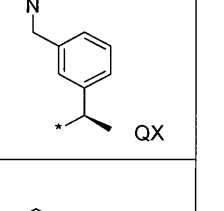
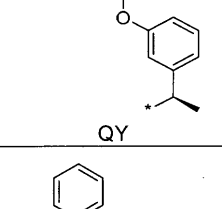
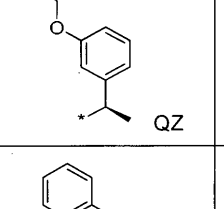
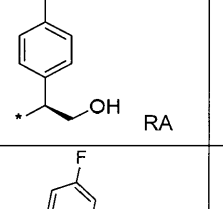
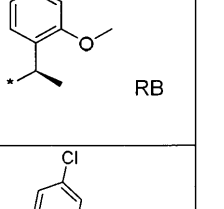
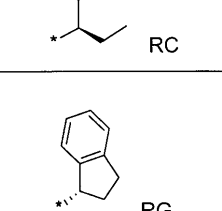
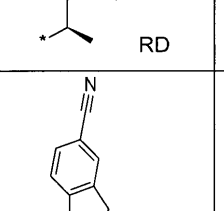
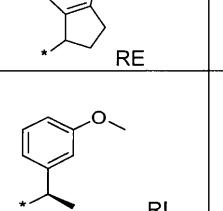
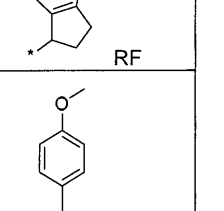
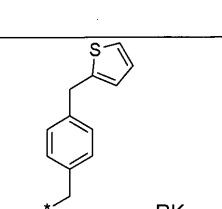
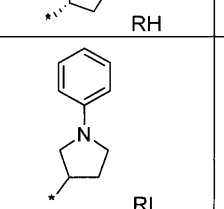
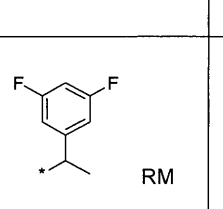
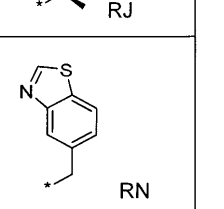
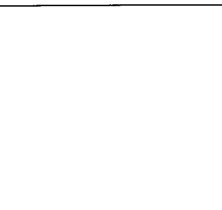
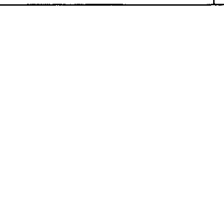
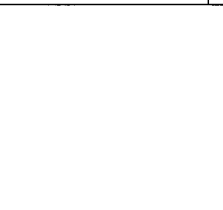
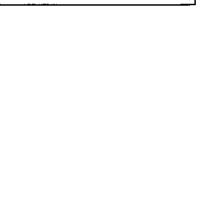
[0589]

 OM	 ON	 OO	 OP
 OQ	 OR	 OS	 OT
 OU	 OV	 OW	 OX
 OY	 OZ	 PA	 PB
 PC	 PD	 PE	 PF
 PG	 PH	 PI	 PJ
 PK	 PL	 PM	 PN

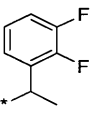
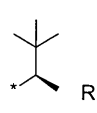
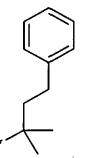
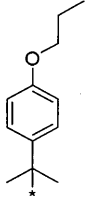
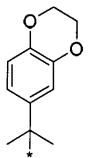
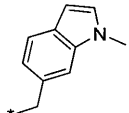
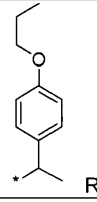
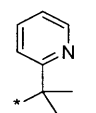
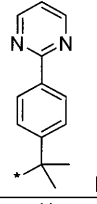
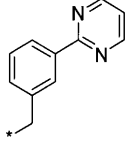
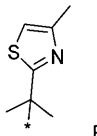
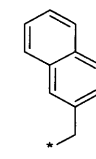
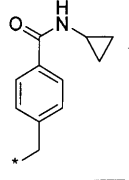
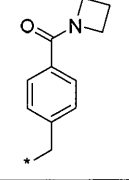
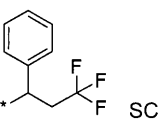
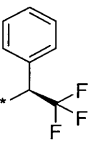
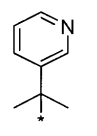
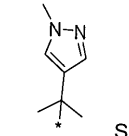
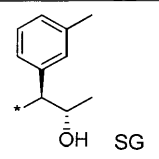
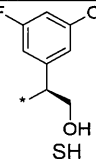
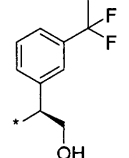
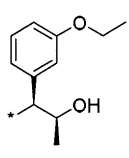
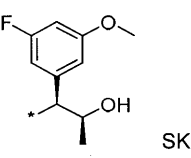
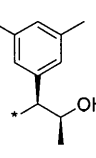
[0590]

 PO	 PP	 PQ	 PR
 PS	 PT	 PU	 PV
 PW	 PX	 PY	 PZ
 QA	 QB	 QC	 QD
 QE	 QF	 QG	 QH
 QI	 QJ	 QK	 QL

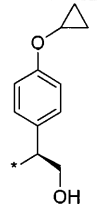
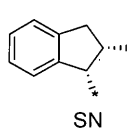
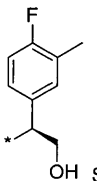
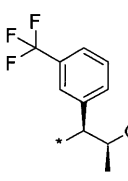
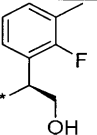
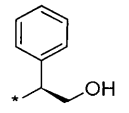
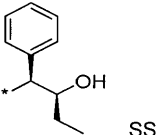
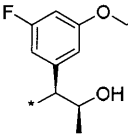
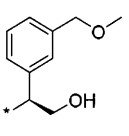
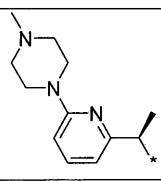
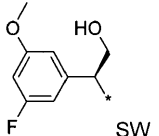
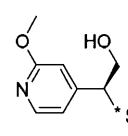
[0591]

 QM	 QN	 QO	 QP
 QQ	 QR	 QS	 QT
 QU	 QV	 QW	 QX
 QY	 QZ	 RA	 RB
 RC	 RD	 RE	 RF
 RG	 RH	 RI	 RJ
 RK	 RL	 RM	 RN

[0592]

 RO	 RP	 RQ	 RR
 RS	 RT	 RU	 RV
 RW	 RX	 RY	 RZ
 SA	 SB	 SC	 SD
 SE	 SF	 SG	 SH
 SI	 SJ	 SK	 SL

[0593]

 SM	 SN	 SO	 SP
 SQ	 SR	 SS	 ST
 SU	 SV	 SW	 SX

[0594]

[0595]

1.140B 실시양태 1.140A에 있어서, R⁹는 표 3 중 기 IH, KQ, NG 및 NP로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.

[0596]

1.140C 실시양태 1.140A에 있어서, R⁹는 표 3 중 기 SV, SW 및 SX로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되

는 지점을 표시하는 것인 화합물.

- [0597] 1.140D 실시양태 1.140B에 있어서, R^9 는 표 3 중 기 NG이며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.
- [0598] 1.140E 실시양태 1.140B에 있어서, R^9 는 표 3 중 기 SW이며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.
- [0599] 1.141 실시양태 1.126에 있어서, NR^8R^9 는 4 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O, N 및 S 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0600] 1.142 실시양태 1.141에 있어서, NR^8R^9 는 4 내지 11 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0601] 1.143 실시양태 1.142에 있어서, NR^8R^9 는
- [0602] · 4 내지 7 고리원을 갖는 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨);
- [0603] · 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비-방향족 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨); 및
- [0604] · 7 내지 11 고리원을 갖는 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 비시클릭 헤테로시클릭 기 중 1개의 고리는 방향족이고 다른 고리는 비-방향족이며; 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)
- [0605]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.
- [0606] 1.144 실시양태 1.143에 있어서, NR^8R^9 는
- [0607] · 4 내지 7 고리원을 갖는 모노시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)
- [0608]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.
- [0609] 1.145 실시양태 1.143 또는 실시양태 1.144 중 어느 하나에 있어서, 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 비-방향족인 화합물.
- [0610] 1.146 실시양태 1.145에 있어서, 모노시클릭 헤테로시클릭 기는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 모르폴린 및 피페라진으로부터 선택되며, 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0611] 1.147 실시양태 1.143에 있어서, NR^8R^9 는
- [0612] · 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비-방향족 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

[0613]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.

[0614] 1.148 실시양태 1.147에 있어서, NR^8R^9 는

[0615] · 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비-방향족 융합된 비시클릭, 스피로비시클릭 및 브리지 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 임의로 0 및 N으로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

[0616]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.

[0617] 1.149 실시양태 1.148에 있어서, NR^8R^9 는

[0618] · 7 내지 10개의 고리원을 갖는 비-방향족 융합된 비시클릭, 스피로비시클릭 및 브리지 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 임의로 추가의 헤테로원자 고리원을 함유하지 않으며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

[0619]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.

[0620] 1.150 실시양태 1.149에 있어서, NR^8R^9 는 5.5 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 5.6 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 고리; 스피로시클로프로필피페리딘; 아자비시클로-헵탄; 및 아자비시클로옥탄 으로부터 선택된 비-방향족 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.

[0621] 1.151 실시양태 1.141에 있어서, NR^8R^9 는

[0622] · 7 내지 11 고리원을 갖는 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 기 중 1개의 고리는 방향족이고, 다른 고리는 비-방향족이며; 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 0 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

[0623]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.

[0624] 1.151A 실시양태 1.141에 있어서, NR^8R^9 는

[0625] · 7 내지 12 고리원을 갖는 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 기 (여기서 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 기 중 1개의 고리는 방향족이고 다른 고리는 비-방향족이며; 여기서, NR^8R^9 의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 0 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환됨)

[0626]로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하는 것인 화합물.

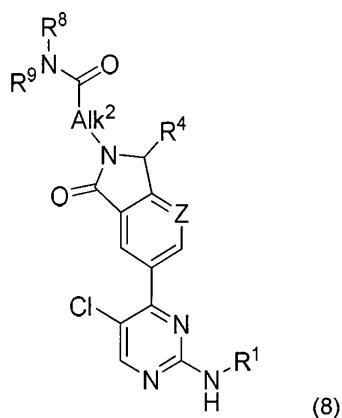
[0627] 1.152 실시양태 1.151 또는 실시양태 1.51A에 있어서, 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 고리의 방향족 고리는 N 및 0로부터 선택된 0, 1 또는 2개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 또는 6원 고리인 화합물.

[0628] 1.153 실시양태 1.152에 있어서, 융합된 비시클릭 헤테로시클릭 고리의 방향족 고리는 0, 1 또는 2개의 질소 고리원을 함유하는 5 또는 6원 고리이며; 예를 들어, 여기서 방향족 고리는 벤젠, 피롤, 피리딘 및 피리미딘 고리로부터 선택된 것인 화합물.

[0629] 1.154 실시양태 1.151 내지 1.153 중 어느 하나에 있어서, 비-방향족 고리는 5, 6 및 7-원 고리 및 가교된 비시클릭 고리로부터 선택되며, 단 헤테로시클릭 기 중 고리원의 총 개수는 11개를 넘지 않는 것인 화합물.

[0630] 1.154 실시양태 1.151 내지 1.153 중 어느 하나에 있어서, 비-방향족 고리는 5, 6 및 7-원 고리로부터 선택되며, 단 헤테로시클릭 기 중 고리원의 총 개수는 11개를 넘지 않는 것인 화합물.

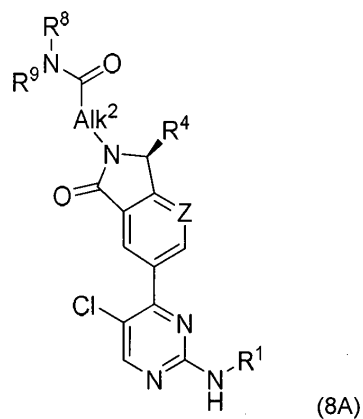
- [0631] 1.155 실시양태 1.151 내지 1.154 중 어느 하나에 있어서, NR^8R^9 의 질소 원자가 비-방향족 고리에 위치하는 것인 화합물.
- [0632] 1.156 실시양태 1.151 내지 1.154 중 어느 하나에 있어서, 비-방향족 고리는 단일 질소 헤테로원자 고리원을 함유하는 5, 6 및 7-원 고리 및 1개의 질소 및 1개의 산소 헤테로원자 고리원을 함유하는 6- 및 7-원 고리으로부터 선택된 것인 화합물.
- [0633] 1.157 실시양태 1.151에 있어서, NR^8R^9 는 테트라히드로이소퀴놀린; 테트라히드로퀴놀린; 디히드로인돌; 디히드로이소인돌; 테트라히드로벤즈아제핀; 피리미디노피페리딘; 벤조모르폴린 및 벤조-호모모르폴린으로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0634] 1.157A 실시양태 1.141에 있어서, NR^8R^9 테트라히드로이소퀴놀린; 테트라히드로퀴놀린; 테트라히드로나프티리딘; 디히드로인돌; 디히드로이소인돌; 테트라히드로벤즈아제핀; 피리미디노피페리딘; 벤조모르폴린; 벤조-호모모르폴린; 아자트리시클로도데카트리엔; 및 테트라히드로-옥소피리미도아제핀으로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0635] 1.158 실시양태 1.157에 있어서, NR^8R^9 는 테트라히드로이소퀴놀린 및 테트라히드로벤즈아제핀으로부터 선택된 헤테로시클릭 기를 형성하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0636] 1.159 실시양태 1.158에 있어서, NR^8R^9 는 테트라히드로이소퀴놀린 기를 형성하며, 여기서 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0637] 1.160 실시양태 1.158에 있어서, NR^8R^9 테트라히드로벤즈아제핀 기를 형성하며, 여기서 1개 이상의 치환기 R^{10} 으로 임의로 치환된 것인 화합물.
- [0638] 1.161 실시양태 1.126 내지 1.160 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (8)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0639]

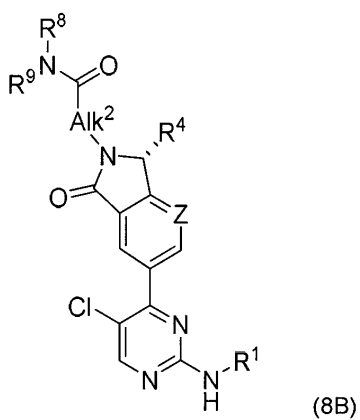
[0640] 여기서 R^1 , R^4 , R^8 , R^9 , Alk^2 및 Z 는 상기 실시양태 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0641] 1.161A 실시양태 1.161에 있어서, 화합물은 구조 (8A)를 갖는 것인 화합물.



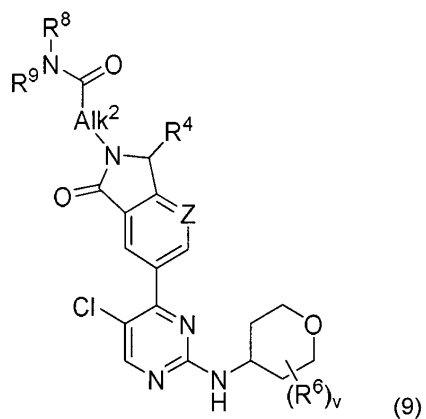
[0642]

[0643] 1.161B 실시양태 1.161에 있어서, 화합물은 구조 (8B)를 갖는 것인 화합물.



[0644]

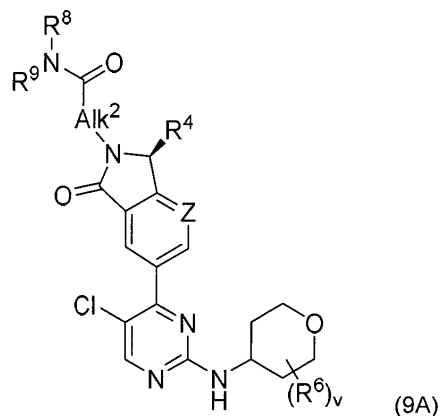
[0645] 1.162 실시양태 1.126 내지 1.160 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (9)를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0646]

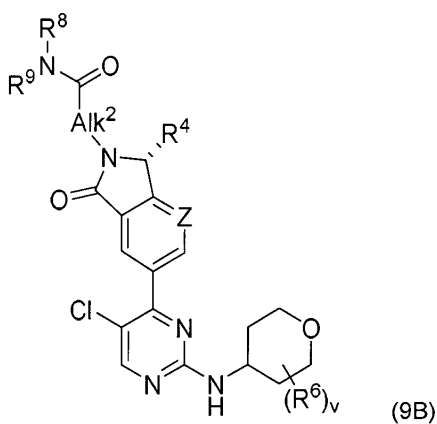
[0647] 여기서 R^4 , R^6 , R^8 , R^9 , Alk^2 , Z 및 v 는 상기 실시양태 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0648] 1.162A 실시양태 1.162에 있어서, 화합물은 구조 (9A)를 갖는 것인 화합물.



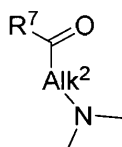
[0649]

[0650] 1.162B 실시양태 1.162에 있어서, 화합물은 구조 (9B)를 갖는 것인 화합물.



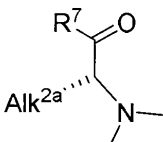
[0651]

[0652] 1.162C 실시양태 1.161 내지 1.162B 중 어느 하나에 있어서,



[0653]

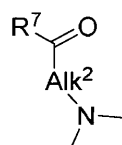
[0654] 의 모이어티가



[0655]

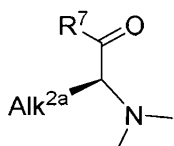
[0656] 의 구조 (여기서 Alk^{2a}는 Alk²의 잔기임)를 갖는 것인 화합물.

[0657] 1.162D 실시양태 1.161 내지 1.162B 중 어느 하나에 있어서,



[0658]

[0659] 의 모이어티가



[0660]

[0661] 의 구조 (여기서 Alk^{2a} 는 Alk^2 의 잔기임)를 갖는 것인 화합물.

[0662] 1.163 실시양태 0.1 내지 1.100 및 1.102 내지 1.162D 중 어느 하나에 있어서, R^{10} 은

[0663] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;

[0664] · R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;

[0665] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노; 및 히드록시; 할로젠; 시아노; 및 $-(\text{O})_v\text{-Hyd}^1$ (여기서 v 는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음); 및

[0666] · 1개 이상의 치환기 R^{13} 으로 임의로 치환된, 3 내지 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

[0667] 로부터 선택되고;

[0668] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택된 것인 화합물.

[0669] 1.164 실시양태 1.163에 있어서, R^{10} 은

[0670] · 할로젠; 히드록시; 옥소; 시아노;

[0671] · R^{12} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각각은 할로젠으로 임의로 치환된 것인 OR^{12} ;

[0672] · 히드록시; 옥소; 할로젠; 시아노; 카르복시; 아미노; 모노- 또는 디- C_{1-4} 알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기) (여기서 비-시클릭 C_{1-8} 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 임의로 대체될 수 있음); 및

[0673] · 히드록시; 할로젠; 할로젠; 시아노; 및 $-(\text{O})_v\text{-Hyd}^1$ (여기서 v 는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, 5 또는 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 아릴 및 헤테로아릴 기

[0674] 로부터 선택되고;

[0675] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬 기)로부터 선택된 것인 화합물.

[0676] 1.165 실시양태 1.164에 있어서, R^{10} 은

[0677] · 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노; 메톡시; 에톡시; 트리플루오로메톡시; 디플루오로메톡시;

- [0678] · 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₆ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기) (여기서 비-시클릭 C₁₋₆ 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 임의로 대체될 수 있음); 및
- [0679] · 히드록시; 플루오린; 염소; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, 5 또는 6개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 N, 0 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 아릴 및 헤테로아릴 기
- [0680]로부터 선택되고;
- [0681] R¹¹은 수소 및 C₁₋₂ 알킬 기로부터 선택된 것인 화합물.
- [0682] 1.166 실시양태 1.165에 있어서, R¹⁰은
- [0683] · 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노; 메톡시; 에톡시; 트리플루오로메톡시; 디플루오로메톡시;
- [0684] · 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; 모노- 또는 디-C₁₋₂ 알킬아미노로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로프로필, 메틸시클로프로필 또는 시클로프로필메틸 기) (여기서 C₁₋₄ 알킬 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 임의로 0로 대체될 수 있음);
- [0685] · 히드록시; 플루오린; 염소; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐; 및
- [0686] · 히드록시; 플루오린; 염소; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, 5 또는 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1 또는 2개는 N, 0 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 헤테로아릴 기
- [0687]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0688] 1.167 실시양태 1.166에 있어서, R¹⁰은
- [0689] · 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노; 메톡시; 에톡시; 트리플루오로메톡시; 디플루오로메톡시;
- [0690] · 히드록시 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, C₁₋₄ 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸 또는 메틸시클로프로필) (여기서 C₁₋₄ 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 임의로 0로 대체될 수 있음);
- [0691] · 히드록시; 플루오린; 염소; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐;
- [0692] · 히드록시; 플루오린; 염소; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된, 5 또는 6개의 고리원을 가지며, 이 중 1 또는 2개는 N, 0 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 헤테로아릴 기
- [0693]로부터 선택된 것인 화합물.
- [0694] 1.168 실시양태 1.167에 있어서, R¹⁰은
- [0695] · 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노; 메톡시; 에톡시; 트리플루오로메톡시; 디플루오로메톡시;
- [0696] · 히드록시 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 포화 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어, C₁₋₄ 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸 또는 메틸시클로프로필) (여기서 C₁₋₄ 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 임의로 0로 대체될 수 있음);

- [0715] Z는 C-R^z 및 N으로부터 선택되고;
- [0716] R^z는 수소; 플루오린; 메톡시; 및 히드록시 또는 메톡시로 임의로 치환된 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되고;
- [0717] R¹은
- [0718] - t는 0 또는 1이고; Alk¹은 메틸렌 기인 -(Alk¹)_t-Cyc¹; 및
- [0719] - 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 및 시아노로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁵로 치환되며; 여기서 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O에 의해 대체될 수 있는 (예를 들어 알콕시알킬 기 예컨대 메톡시에틸 또는 메톡시프로필을 형성하는) C₁₋₆ 비-시클릭 탄화수소 기
- [0720]로부터 선택되고;
- [0721] Cyc¹은 (a) O, N, S, S(O) 및 S(O)₂으로부터 선택된 0 또는 1개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 3 내지 8원 비-방향족 모노시클릭 및 비시클릭 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기; (b) 1개는 N이고 다른 것은, 존재하는 경우에, O, N 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자 고리원을 함유하는 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기; 및 (c) 페닐로부터 선택된 C₁₋₃ 비-방향족 탄화수소 기로부터 선택된 시클릭 기이며; 여기서 (a), (b) 및 (c)는 비치환되거나 또는 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; N(Hyd¹)₂; O-Hyd¹; -C(=O)-Hyd¹; -C(=O)-O-Hyd¹ 및 Hyd¹로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기 R⁶으로 치환되며; 여기서 Hyd¹은 플루오린, 히드록실 및 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 C₁₋₃ 비-방향족 탄화수소 기이고;
- [0722] R²는 수소; 플루오린, 염소, 브로민, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 1-히드록시에틸, 시클로프로필, 이소-프로필, 비닐 및 알릴 기로부터 선택되고;
- [0723] R³은 수소 또는 기 L¹-R⁷이고;
- [0724] R⁴는 수소; 메톡시; 및 히드록시, 아미노, 디-C₁₋₂ 알킬아미노, 또는 메톡실로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬로부터 선택되고;
- [0725] R^{4a}은 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0726] L¹은 결합; Alk² 및 Alk²-C(=O)로부터 선택되며; 여기서 Alk²는 C₁₋₄ 직쇄 또는 분지형 알킬렌 기이고, 이는 히드록시, 메톡시, 아미노, 메틸아미노, (디메틸)아미노 및 플루오린으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0727] R⁷은
- [0728] · 수소;
- [0729] · CO₂H;
- [0730] · NR⁸R⁹;
- [0731] · 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 5 내지 12개의 고리원을 가지며, 이 중 1, 2 또는 3개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 헤테로시클릭 기;
- [0732] · 히드록시; 옥소; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O 및 N으로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클

릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0 또는 NR¹¹으로 대체될 수 있음) (예를 들어 C₁₋₄ 알콕시 기 예컨대 메톡시 또는 tert-부틸옥시; 또는 알콕시알킬 기 예컨대 메톡시메틸; 또는 기 CH₂O; 또는 기 O-CH(CH₃)₂를 형성함)

[0733]로부터 선택되고;

[0734] R⁸은 수소, 메틸, 에틸, 히드록시에틸, 아미노에틸 및 (디메틸아미노)에틸로부터 선택되고;

[0735] R⁹는

[0736] · 수소;

[0737] · 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 10개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1 또는 2개는 O 및 N 및 S의 산화된 형태로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기; 및

[0738] · 히드록시; 플루오린; 모노- 또는 디-C₁₋₄ 알킬아미노; 및 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환된, 3 내지 11 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2 또는 3개는 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₆ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₆ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 임의로 대체될 수 있음 (예를 들어 비-시클릭 탄화수소 기와 부착된 카르보시클릭 기 치환기 간의 O-에테르 연결을 제공하거나; 또는 알콕시 치환기 예컨대 비-시클릭 탄화수소 기 상에 메톡시를 제공함))

[0739]로부터 선택되거나;

[0740] 또는 NR^{8,9}는 5 내지 12개의 고리원을 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하며, 여기서, NR^{8,9}의 질소 원자에 더하여, 헤테로시클릭 기는 O 및 N으로부터 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자 고리원을 임의로 함유하며; 여기서 헤테로시클릭 기는 1개 이상의 치환기 R¹⁰으로 임의로 치환되고;

[0741] R¹⁰은

[0742] · 플루오린; 염소; 히드록시; 옥소; 시아노;

[0743] · R¹²는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필 또는 시클로프로필이고, 각각은 플루오린으로 임의로 치환된 것인 OR¹²;

[0744] · 히드록시; 옥소; 플루오린; 아미노; 디메틸아미노; 및 히드록시; 할로젠; -N(Hyd¹)₂; 및 -(O)_v-Hyd¹ (여기서 v는 0 또는 1임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 (여기서 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 0에 의해 대체될 수 있거나 (예를 들어 알콕시 알킬 기 예컨대 메톡시메틸 또는 에톡시메틸; 히드록시알콕시 기 예컨대 히드록시에톡시; 또는 C(=O)O-C₁₋₄ 알킬를 제공함) SO₂에 의해 대체될 수 있거나 (예를 들어 C₁₋₃ 알킬 술폰닐 기 예컨대 에틸술폰닐을 제공함), 또는 NR¹¹에 의해 대체될 수 있음(예를 들어 알킬아미노 기 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 메틸(에틸)아미노, 또는 알킬아미노알킬 기 예컨대 메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노메틸; 또는 아미노알콕시 기 예컨대 아미노에톡시 또는 디메틸아미노에톡시; 또는 히드록시알킬아미노 기 예컨대 히드록시에틸(메틸)아미노; 또는 아미드 기 예컨대 C(=O)NH를 제공함)); 및

[0745] · 1개 이상의 치환기 R¹³으로 임의로 치환된, 3 내지 7개의 고리원을 가지며, 이 중 0, 1, 2, 3 또는 4개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자 고리원인 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기

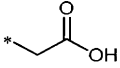
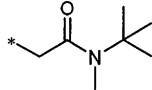
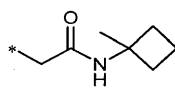
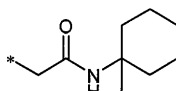
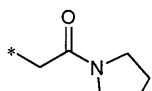
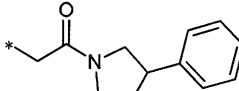
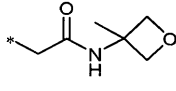
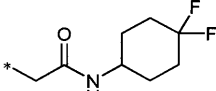
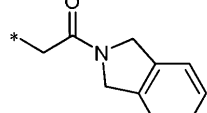
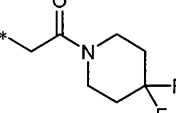
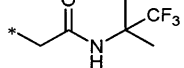
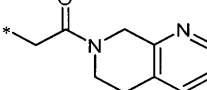
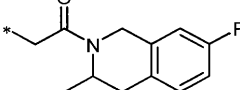
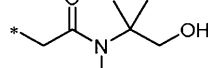
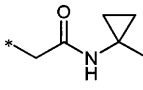
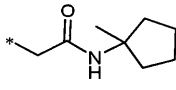
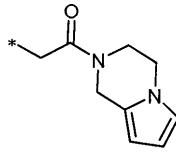
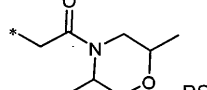
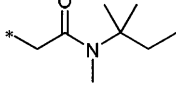
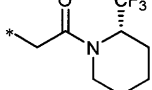
[0746]로부터 선택되고;

[0747] R^{11} 은 수소 및 C_{1-4} 탄화수소 기로부터 선택되며;

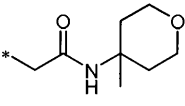
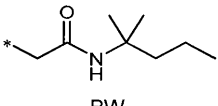
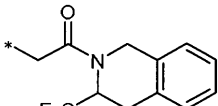
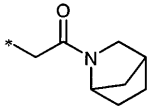
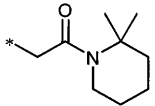
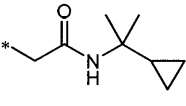
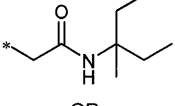
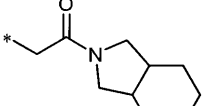
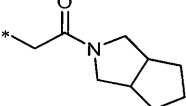
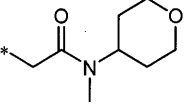
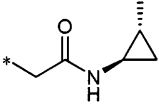
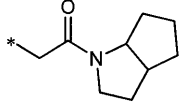
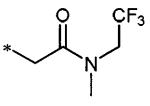
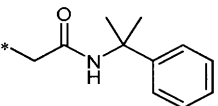
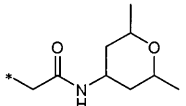
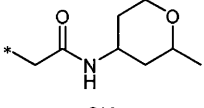
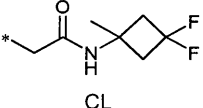
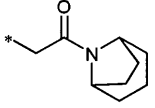
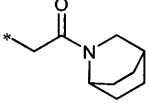
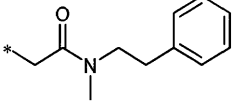
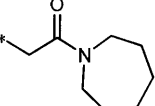
[0748] 단 화합물은 6-벤질-3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 3-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리딘-4-일}-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-5(6H)-온 및 그의 염 및 호 변이성질체 이외의 것이다.

[0749] 1.170 실시양태 0.1 내지 1.100 또는 실시양태 1.169J 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 하기 표 2 중 기 BA 내지 GBB로부터 선택되며, 여기서 *는 N 원자에 연결되는 지점을 표시하는 것인 화합물.

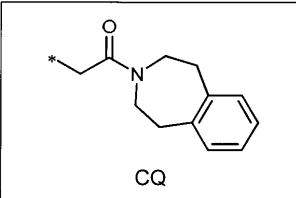
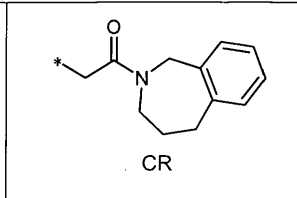
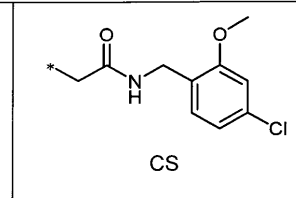
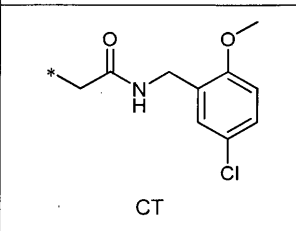
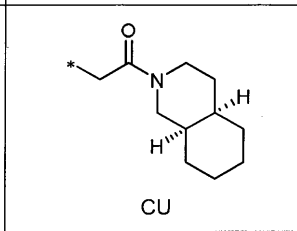
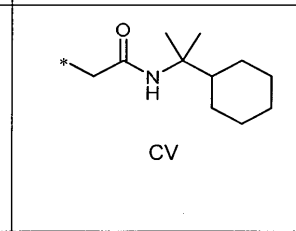
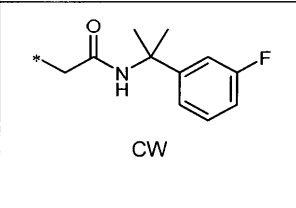
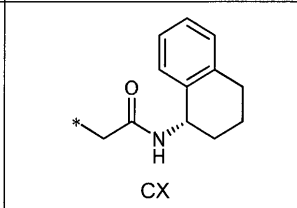
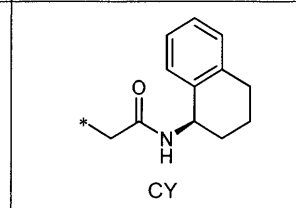
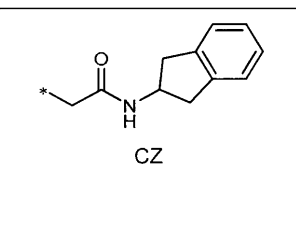
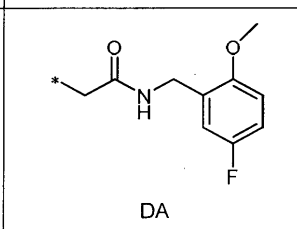
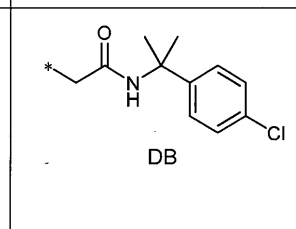
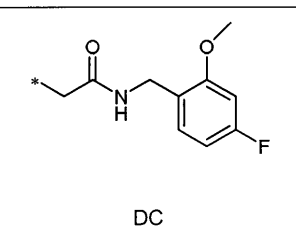
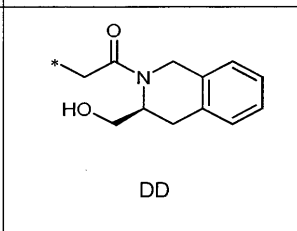
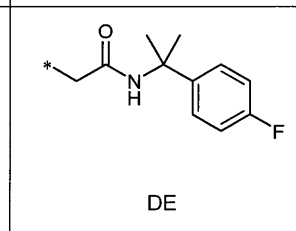
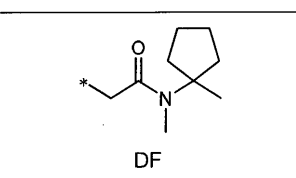
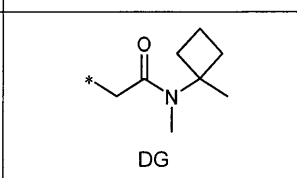
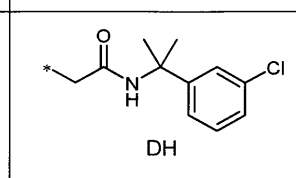
[0750] 표 2

 BA	 BB	 BC
 BD	 BE	 BF
 BG	 BH	 BI
 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO
 BP	 BQ	 BR
 BS	 BT	 BU

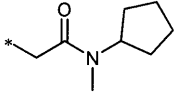
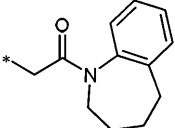
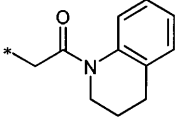
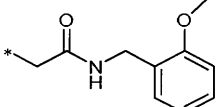
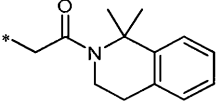
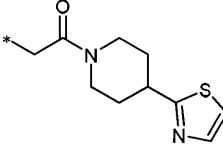
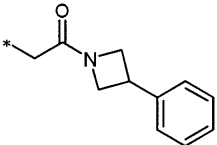
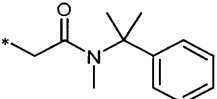
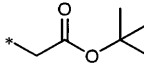
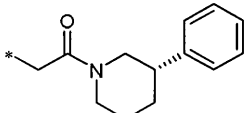
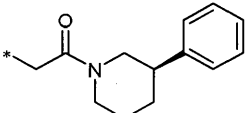
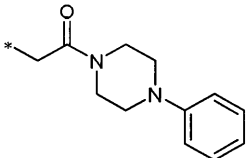
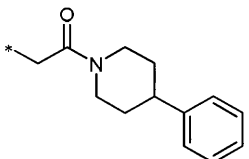
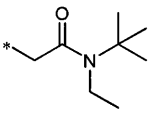
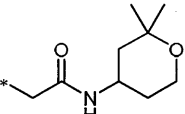
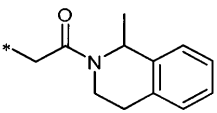
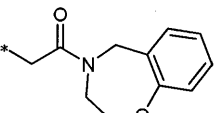
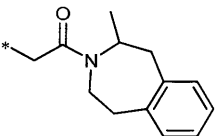
[0751]

 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 CA
 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG
 CH	 CI	 CJ
 CK	 CL	 CM
 CN	 CO	 CP

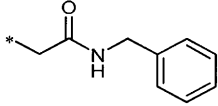
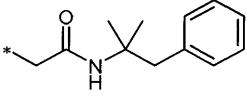
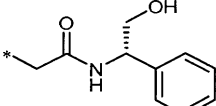
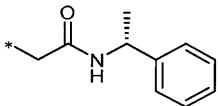
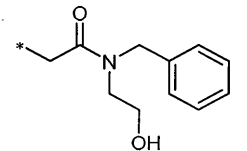
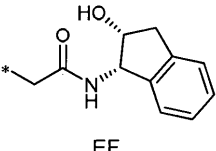
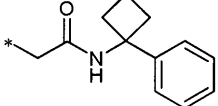
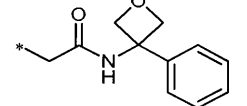
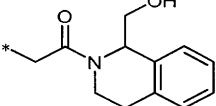
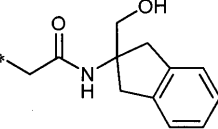
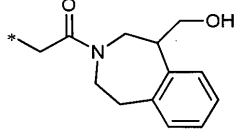
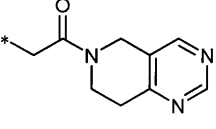
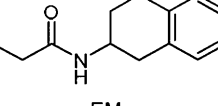
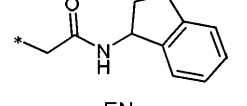
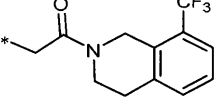
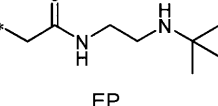
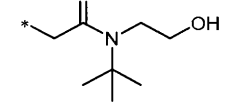
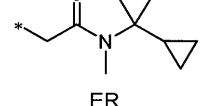
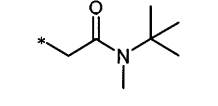
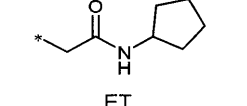
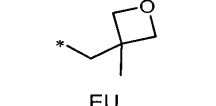
[0752]

 CQ	 CR	 CS
 CT	 CU	 CV
 CW	 CX	 CY
 CZ	 DA	 DB
 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH

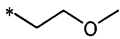
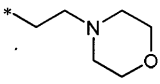
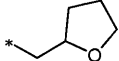
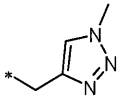
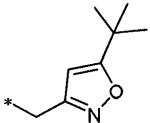
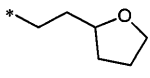
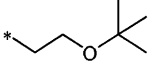
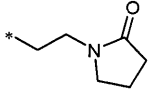
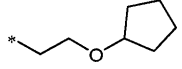
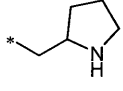
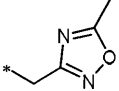
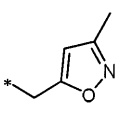
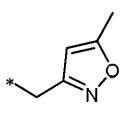
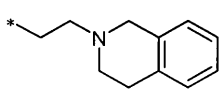
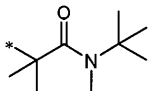
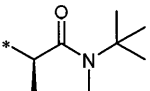
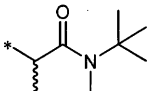
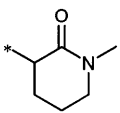
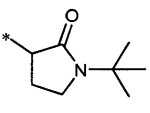
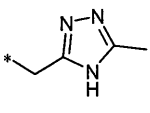
[0753]

 DI	 DJ	 DK
 DL	 DM	 DN
 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT
 DU	 DV	 DW
 DX	 DY	 DZ

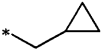
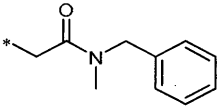
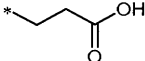
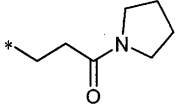
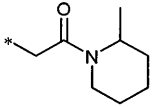
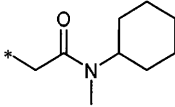
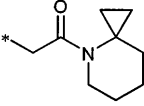
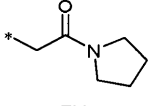
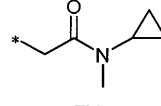
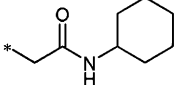
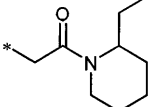
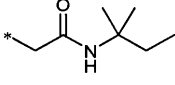
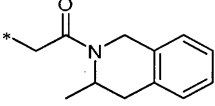
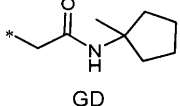
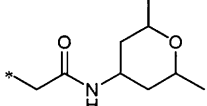
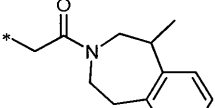
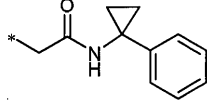
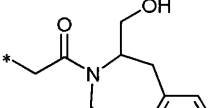
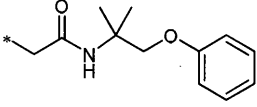
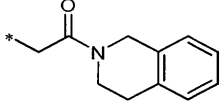
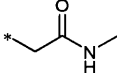
[0754]

 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF
 EG	 EH	 EI
 EJ	 EK	 EL
 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER
 ES	 ET	 EU

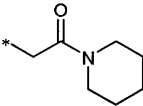
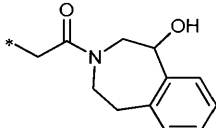
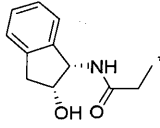
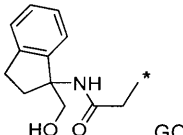
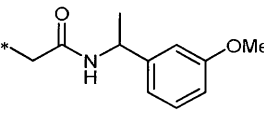
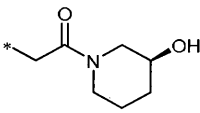
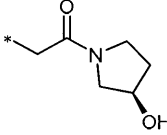
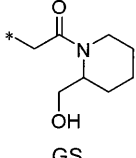
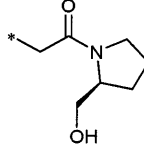
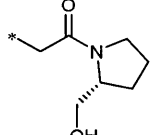
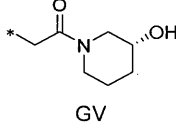
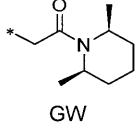
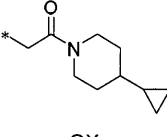
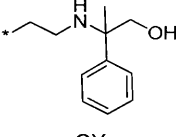
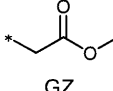
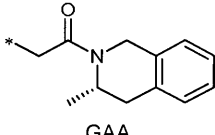
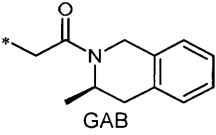
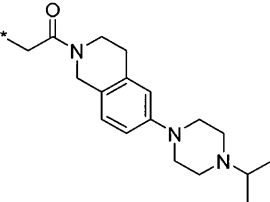
[0755]

 EV	 EW	 EX
 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD
 FE	 FF	 FG
 FH	 FI	 FJ
 FK	 FL	 FM
 FN	 FO	 FP

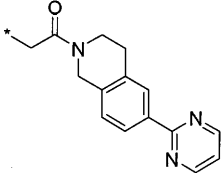
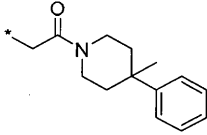
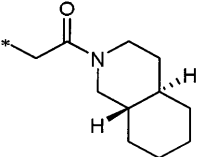
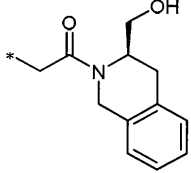
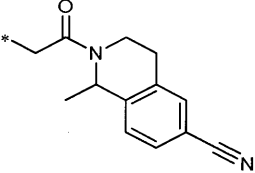
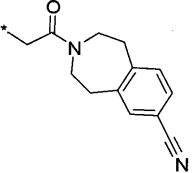
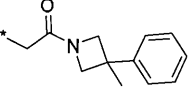
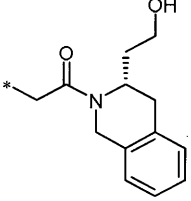
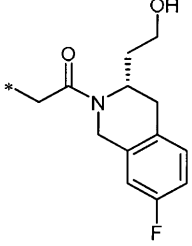
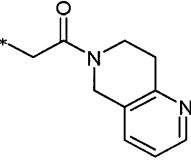
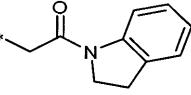
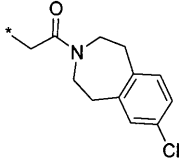
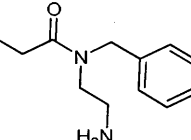
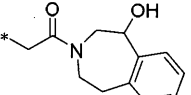
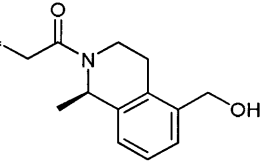
[0756]

 FQ	 FR	 FS
 FT	 FU	 FV
 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB
 GC	 GD	 GE
 GF	 GG	 GH
 GI	 GJ	 GK

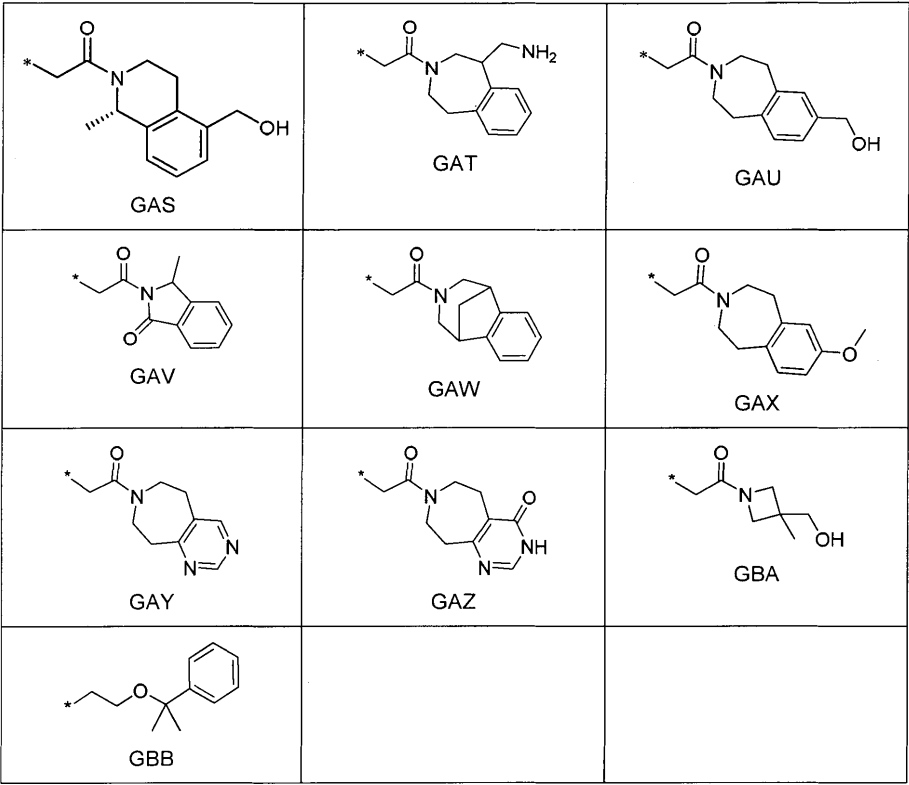
[0757]

 GL	 GM	 GN
 GO	 GP	 GQ
 GR	 GS	 GT
 GU	 GV	 GW
 GX	 GY	 GZ
 GAA	 GAB	 GAC

[0758]

 GAD	 GAE	 GAF
 GAG	 GAH	 GAI
 GAJ	 GAK	 GAL
 GAM	 GAN	 GAO
 GAP	 GAQ	 GAR

[0759]



[0760]

[0761] 1.170A 실시양태 0.1 내지 1.100 중 어느 하나에 있어서, R³은 하기 표 2A 중 기 GBC 내지 GRJ로부터 선택된 것인 화합물.

기	하기 실시예 번호에서의 기 R ³ :
GBC	701
GBD	702
GBE	703
GBG	705
GBH	706
GBJ	707
GBI	708
GBK	709
GBM	711

GBN	712
GBO	713
GBP	714
GBQ	715
GBR	716
GBS	717
GBT	718
GBU	719
GBV	720
GBW	721
GBX	722
GBY	723
GBZ	724

GCA	725
GCB	726
GCC	727
GCD	728
GCF	730
GCG	731
GCH	732
GCJ	733
GCI	734
GCK	735
GCM	737
GCN	738
GCP	740

[0762]

GCQ	741
GCR	742
GCS	743
GCT	744
GCU	745
GCV	746
GCW	747
GCX	748
GCY	749
GCZ	750
GDA	751
GDB	752
GDC	753
GDD	754
GDE	755
GDF	756
GDG	757
GDH	758
GDJ	759
GDK	761
GDL	762
GDM	763
GDN	764
GDO	765
GDP	766
GDQ	767
GDR	768
GDS	769
GDT	770
GDU	771
GDW	773
GDX	774
GDY	775
GDZ	776
GEA	777
GEB	778
GEC	779
GED	780
GEE	781
GEF	782
GEG	783
GEH	784
GEJ	785
GEI	786

GEK	787
GEL	788
GEM	789
GEN	790
GEO	791
GEP	792
GEQ	793
GER	794
GES	795
GET	796
GEU	797
GEV	798
GEW	799
GEX	800
GEY	801
GEZ	802
GFA	803
GFB	804
GFC	805
GFD	806
GFF	808
GFG	809
GFH	810
GFJ	811
GFI	812
GFK	813
GFL	814
GFM	815
GFN	816
GFO	817
GFP	818
GFQ	819
GFR	820
GFS	821
GFT	822
GFU	823
GFV	824
GFW	825
GFX	826
GFY	827
GFZ	828
GGA	829
GGB	830
GGC	831

GGD	832
GGE	833
GGF	834
GGG	835
GGH	836
GGJ	837
GGI	838
GGK	839
GGL	840
GGM	841
GGN	842
GGO	843
GGP	844
GGR	846
GGS	847
GGT	848
GGU	849
GGV	850
GGW	851
GGX	852
GGY	853
GGZ	854
GHA	855
GHB	856
GHC	857
GHD	858
GHE	859
GHF	860
GHG	861
GHH	862
GHJ	863
GHI	864
GHK	865
GHL	866
GHM	867
GHN	868
GHO	869
GHP	870
GHQ	871
GHR	872
GHS	873
GHT	874
GHU	875
GHV	876

[0763]

GHW	877
GHX	878
GHY	879
GHZ	880
GIA	881
GIB	882
GIC	883
GID	884
GIE	885
GIF	886
GIG	887
GIH	888
GIJ	889
GII	890
GIK	891
GIL	892
GIM	893
GIN	894
GIO	895
GIP	896
GIQ	897
GIR	898
GIS	899
GIT	900
GIU	901
GIV	902
GIW	903
GIX	904
GIY	905
GIZ	906
GJA	907
GJB	908
GJC	909
GJD	910
GJE	911
GJF	912
GJG	913
GJH	914
GJJ	915
GJI	916
GJK	917
GJL	918
GJM	919
GJN	920

GJO	921
GJP	922
GJR	924
GJS	925
GJT	926
GJU	927
GJV	928
GJW	929
GJX	930
GJY	931
GJZ	932
GKA	933
GKB	934
GKC	935
GKD	936
GKE	937
GKF	938
GKG	939
GKH	940
GKJ	941
GKI	942
GKK	943
GKL	944
GKM	945
GKN	946
GKO	947
GKP	948
GKQ	949
GKR	950
GKS	951
GKT	952
GKU	953
GKV	954
GKW	955
GKX	956
GKY	957
GKZ	958
GLA	959
GLB	960
GLC	961
GLD	962
GLE	963
GLF	964
GLG	965

GLH	966
GLJ	967
GLI	968
GLK	969
GLL	970
GLM	971
GLN	972
GLO	973
GLP	974
GLQ	975
GLR	976
GLS	977
GLT	978
GLU	979
GLV	980
GLW	981
GLX	982
GLY	983
GLZ	984
GMA	985
GMB	986
GMC	987
GMD	988
GME	989
GMF	990
GMG	991
GMH	992
GMJ	993
GMI	994
GMK	995
GML	996
GMM	997
GMN	998
GMO	999
GMP	1000
GMQ	1001
GMR	1002
GMS	1003
GMT	1004
GMU	1005
GMV	1006
GMW	1007
GMX	1008
GMY	1009

[0764]

GMZ	1010
GNA	1011
GNB	1012
GNC	1013
GND	1014
GNE	1015
GNF	1016
GNG	1017
GNH	1018
GNJ	1019
GNI	1020
GNK	1021
GNL	1022
GNM	1023
GNN	1024
GNO	1025
GNP	1026
GNQ	1027
GNR	1028
GNS	1029
GNT	1030
GNU	1031
GNV	1032
GNW	1033
GNX	1034
GNY	1035
GNZ	1036
GOA	1037
GOB	1038
GOC	1039
GOD	1040
GOE	1041
GOF	1042
GOG	1043
GOH	1044
GOJ	1045
GOI	1046
GOK	1047

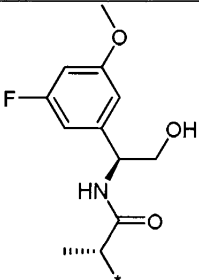
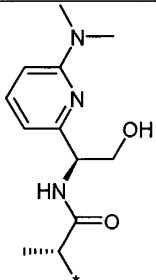
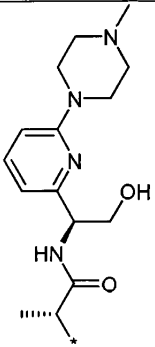
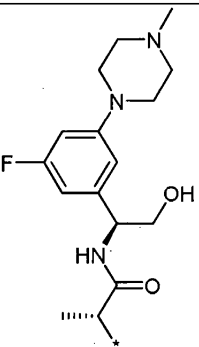
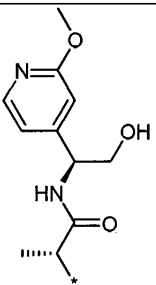
GOL	1048
GOM	1049
GON	1050
GOO	1051
GOP	1052
GOQ	1053
GOR	1054
GOS	1055
GOT	1056
GOU	1057
GOV	1058
GOW	1059
GOX	1060
GOY	1061
GOZ	1062
GPA	1063
GPB	1064
GPC	1065
GPD	1066
GPE	1067
GPF	1068
GPG	1069
GPH	1070
GPJ	1071
GPI	1072
GPK	1073
GPL	1074
GPM	1075
GPN	1076
GPO	1077
GPP	1078
GPQ	1079
GPR	1080
GPS	1081
GPT	1082
GPU	1083
GPV	1084
GPW	1085

GPX	1086
GPY	1087
GPZ	1088
GQA	1089
QQB	1090
GQC	1091
GQD	1092
GQE	1093
GQF	1094
GQG	1095
GQH	1096
GQJ	1097
GQI	1098
GQK	1099
GQL	1100
GQM	1101
GQN	1102
GQO	1103
GQP	1104
GQQ	1105
GQR	1106
GQS	1107
GQT	1108
GQU	1109
GQV	1110
GQW	1111
GQX	1112
GQY	1113
GQZ	1114
GRA	1115
GRB	1116
GRC	1117
GRD	1118
GRE	1119
GRF	1120
GRG	1121
GRH	1122
GRJ	1123

[0765]

[0766]

1.170B 실시양태 0.1 내지 1.100 또는 실시양태 1.169J 중 어느 하나에 있어서, R³은 하기 표 중 기 GBC, GBD, GMH, GNF 및 GSA로부터 선택된 것인 화합물.

 GBC	 GBD	 GMH
 GNF	 GSA	

[0767]

[0768]

1.171 실시양태 1.170에 있어서, R^3 은 표 2 중 기 BA 내지 GP로부터 선택된 것인 화합물.

[0769]

1.172 실시양태 1.171에 있어서, R^3 은 표 2 중 기 CO, DD, DZ, EC, EF, ES, GM, GN, GO 및 GP로부터 선택된 것인 화합물.

[0770]

1.172A 실시양태 0.1 내지 1.172 중 어느 하나에 있어서, 단 n 이 2이고, X 가 CH인 경우에, Z 는 $C-R^Z$ 인 화합물.

[0771]

1.172B 실시양태 0.1 내지 1.172 중 어느 하나에 있어서, 단 n 이 2인 경우에, X 는 N인 화합물.

[0772]

1.172C 실시양태 0.1 내지 1.172 중 어느 하나에 있어서, 단 n 이 2인 경우에, Cyc^1 은 2-메틸-피리미딘-4-일 이외의 것인 화합물.

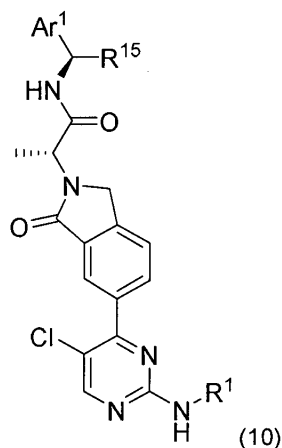
[0773]

1.172D 실시양태 0.1 내지 1.172 중 어느 하나에 있어서, 단 n 이 2인 경우에, Cyc^1 은 메틸-피리미디닐 이외의 것인 화합물.

[0774]

1.172E 실시양태 0.1 내지 1.172 중 어느 하나에 있어서, 단 Z 가 N인 경우에, X 는 N인 화합물.

[0775] 1.172F 실시양태 1.0에 따른 화학식 (10)을 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0776]

[0777] 여기서

[0778] R¹은

[0779] - 테트라히드로피란; 또는

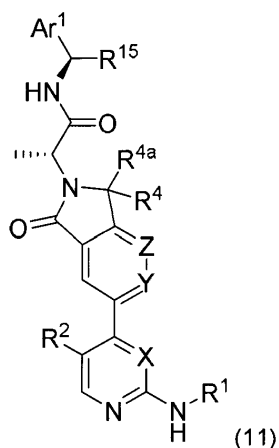
[0780] - 메틸 또는 메톡시 기로 임의로 치환된 피리딘 및 피리미딘로부터 선택된 6-원 헤테로시클릭 고리

[0781] 이고;

[0782] R¹⁵는 C₁₋₃ 알킬 또는 히드록시-C₁₋₃ 알킬이고;

[0783] Ar¹은 플루오린, 메톡시, 디메틸아미노 및 4-메틸피페라진으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 벤젠 또는 피리딘 고리이다.

[0784] 1.172G 화학식 (11)을 갖는 화합물, 또는 그의 염 또는 호변이성질체.



[0785]

[0786] 여기서

[0787] R¹은

[0788] - 테트라히드로피란; 또는

[0789] - 메틸 또는 메톡시 기로 임의로 치환된 피리딘 및 피리미딘으로부터 선택된 6-원 헤테로시클릭 고리;

[0790] R¹⁵는 C₁₋₃ 알킬 또는 히드록시-C₁₋₃ 알킬이고;

[0791] Ar¹은 플루오린, 메톡시, 디메틸아미노 및 4-메틸피페라진으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된

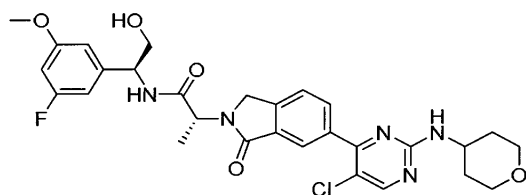
벤젠 또는 피리딘 고리이고;

- [0792] R^2 , X, Y, Z, R^4 및 R^{4a} 는 실시양태 0.1, 0.3, 0.4, 1.01, 1.02, 1.06, 1.2 내지 1.3, 1.8 내지 1.72, 1.80 내지 1.88A 및 1.90 내지 1.100 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.
- [0793] 1.172H 실시양태 1.172F 또는 1.172G에 있어서, R^1 은 테트라히드로피란, 2-메톡시피리딘-4-일 및 2-메틸피리미딘-4-일로부터 선택된 것인 화합물.
- [0794] 1.172J 실시양태 1.172F, 1.172G 및 1.172H 중 어느 하나에 있어서, R^{15} 는 히드록시메틸 또는 메틸인 화합물.
- [0795] 1.173 실시양태 1.1에 있어서, 본원에서의 실시예 1 내지 196 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0796] 1.174 실시양태 1.173에 있어서, 본원에서의 실시예 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195 및 196 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0797] 1.175 실시양태 1.174에 있어서, 본원에서의 실시예 40, 55, 79 및 82 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0798] 1.175A 실시양태 1.0 또는 실시양태 1.1에 있어서, 본원에서의 실시예 1 내지 699 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0799] 1.175B 실시양태 0.1에 있어서, 본원에서의 실시예 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 334, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 385, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 467, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 562, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 591, 592, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 627, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 663, 664, 665, 666, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 696, 697, 698 및 699 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0800] 1.175C 실시양태 1.175B에 있어서, 본원에서의 실시예 303, 616, 683 및 675 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0801] 1.175D 실시양태 1.175B에 있어서, 본원에서의 실시예 685, 697, 698 및 699 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0802] 1.175E 실시양태 1.0에 있어서, 본원에서의 실시예 1 내지 1134 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0803] 1.175F 실시양태 1.0에 있어서, 본원에서의 실시예 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371,

372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 703, 705, 707, 708, 711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133 및 1134 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0804] 1.175G 실시양태 0.1에 있어서, 본원에서의 실시예 685, 698, 701, 702, 992 및 1016 중 어느 하나의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염.

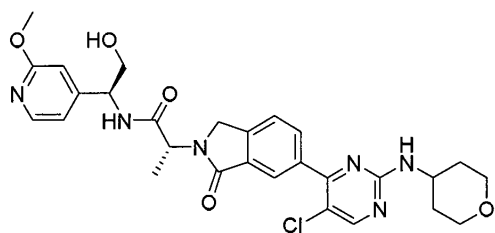
[0805] 1.175H 실시양태 1.175G에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0806]

[0807] 1.175J 실시양태 1.175H에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드인 화합물.

[0808] 1.175K 실시양태 1.175G에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



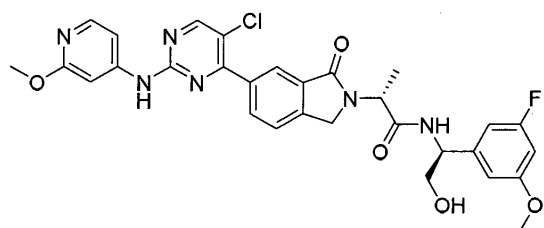
[0809]

[0810]

1.175L 실시양태 1.175K에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드인 화합물.

[0811]

1.175M 실시양태 1.175G에 있어서, (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



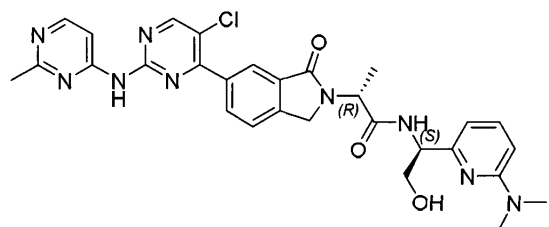
[0812]

[0813]

1.175N 실시양태 1.175M에 있어서, (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드인 화합물.

[0814]

1.175P 실시양태 1.175G에 있어서, (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



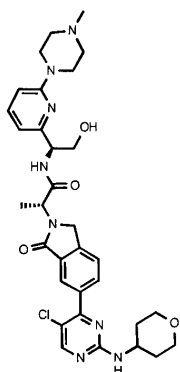
[0815]

[0816]

1.175Q 실시양태 1.175P에 있어서, (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드인 화합물.

[0817]

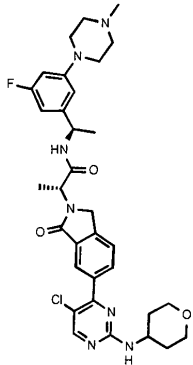
1.175R 실시양태 1.175G에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 호변이성질체.



[0818]

[0819] 1.175S 실시양태 1.175R에 있어서, (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드인 화합물.

[0820] 1.175T 실시양태 1.175G에 있어서, 2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 호변이성질체.



[0821]

[0822] 1.175U 실시양태 1.175T에 있어서, 2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드인 화합물.

[0823] 1.176 실시양태 0.1 내지 1.175U 중 어느 하나에 있어서, 염의 형태인 화합물.

[0824] 1.177 실시양태 1.176에 있어서, 염은 산 부가염인 화합물.

[0825] 1.178 실시양태 1.176 또는 실시양태 1.177에 있어서, 염은 제약상 허용되는 염인 화합물.

[0826] 1.179 실시양태 0.1 내지 1.175U 중 어느 하나에 있어서, 유리 염기의 형태인 화합물.

[0827] 정의

[0828] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본 문헌의 모든 섹션에서 화학식 (1)에 대한 지칭 (본 발명의 용도, 방법 및 다른 측면 포함)은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0) 및 다른 모든 하위화학식 (예를 들어 화학식 (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7), (7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) 및 (11)), 하위군, 선호, 실시양태 및 실시예에 대한 지칭을 포함한다.

[0829] ERK1/2에 의해 본 발명자들은 세포의 신호 조절 키나제 (ERK)의 ERK1 및 ERK2 동종효소의 하나 또는 둘 다를 의미한다.

[0830] "효력"은 주어진 강도의 효과의 생성에 필요한 양에 관하여 나타낸 약물 활성의 척도이다. 고도로 강력한 약물은 저농도에서 보다 큰 반응을 유발한다. 효력은 친화도 및 효능에 비례한다. 친화도는 약물이 효소에 결합하는 능력이다. 효능은 표적 점유율과 분자, 세포, 조직 또는 시스템 수준에서 반응을 개시하는 능력 사이의 관계이다.

[0831] 용어 "억제제"는 ERK1/2에 의해 매개된 생물학적 반응을 차단하거나 약화시키는 일종의 리간드 또는 약물인 효소 억제제를 지칭한다. 억제제는 효소 상의 활성 부위 또는 알로스테릭 부위에 결합하여 그의 효과를 매개하거나, 또는 이들은 효소의 활성의 생물학적 조절에 정상적으로는 관여하지 않는 고유한 결합 부위에서 상호작용할 수 있다. 억제는 직접적으로 또는 간접적으로 발생할 수 있고, 임의의 메커니즘에 의해서 및 임의의 생리학적 수준에서 매개될 수 있다. 결과적으로, 리간드 및 약물에 의한 억제는 상이한 환경 하에 기능적으로 상이한 방법으로 그 자체를 나타낼 수 있다. 억제 활성은 억제제-효소 복합체의 장수명에 따라, 즉 억제제-효소 결합의 특성에 따라 가역적 또는 비가역적일 수 있다.

[0832] 병태, 즉 상태, 장애 또는 질환의 치료의 문맥에서 본원에 사용된 용어 "치료"는 일반적으로 인간 또는 동물 (예를 들어, 수의학적 적용에서)을 위한 것인지에 관계없이 일부 목적하는 치료 효과, 예를 들어 병태의 진행의 억제가 달성되는 치료 및 요법에 관한 것이고, 진행 속도의 감소, 진행 속도의 정지, 병태의 완화, 치료될 병태와 연관되거나 또는 그에 의해 유발된 적어도 1가지의 증상의 감소 또는 경감, 및 병태의 치유를 포함한다. 예

를 들어, 치료는 장애의 하나 또는 여러 증상의 감소, 또는 장애의 완전한 근절일 수 있다.

- [0833] 병태, 즉 상태, 장애 또는 질환의 치료에 관한 문맥에서 본원에 사용된 용어 "예방" (즉, 예방적 조치로서의 화합물의 사용)은 일반적으로 인간 또는 동물 (예를 들어, 수의학적 적용에서)을 위한 것인지 여부에 관계 없이 일부 목적하는 방지 효과가, 예를 들어 질환의 발생의 방지 또는 질환으로부터의 보호시에 달성되는 예방 또는 방지에 관한 것이다. 예방은 무기한의 시간 주기에 대한 장애의 모든 증상의 완전하고 총체적인 차단, 질환의 하나 또는 여러 증상의 개시의 단순 감속, 또는 질환이 발생할 가능성을 낮추는 것을 포함하고, 치료될 병태와 연관되거나 또는 그의 의해 유발된 적어도 하나의 증상의 감소 또는 경감 및 병태의 치유를 포함한다.
- [0834] 질환 상태 또는 병태, 예컨대 암의 예방 또는 치료에 대한 지칭은 예를 들어 암의 발생을 완화시키거나 감소시키는 것을 그 범위 내에 포함한다.
- [0835] 본원에 사용된, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 ERK1/2와 관련되어 사용되는 (및 예를 들어, 다양한 생리학적 과정, 질환, 상태, 병태, 요법, 치료 또는 개입에 적용되는) 용어 "매개되는"은 용어가 적용되는 다양한 과정, 질환, 상태, 병태, 치료 및 개입에서 단백질이 생물학적 역할을 하도록, 제한적으로 작용하는 것으로 의도된다. 용어가 질환, 상태 또는 병태에 적용되는 경우에, 단백질에 의해 수행되는 생물학적 역할은 직접적이거나 간접적일 수 있고, 질환, 상태 또는 병태의 증상 (또는 그의 병인 또는 진행)의 정후에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 단백질 기능 (및 특히 기능의 비정상적 수준, 예를 들어 과다- 또는 과소-발현)은 반드시 질환, 상태 또는 병태의 근위 원인일 필요는 없고: 오히려, 매개 질환, 상태 또는 병태가 해당 단백질이 단지 부분적으로 수반되는 다인성 병인 및 복합적 진행을 갖는 것을 포함하는 것으로 예상된다. 용어가 치료, 예방 또는 개입에 적용되는 경우에, 단백질에 의해 수행되는 역할은 직접적이거나 간접적일 수 있고, 치료, 예방의 작용 또는 개입의 결과에 필수적이고/거나 충분한 것일 수 있다. 따라서, 단백질에 의해 매개되는 질환 상태 또는 병태는 임의의 특정한 암 약물 또는 치료에 대한 내성의 발생을 포함한다.
- [0836] 본 발명의 조합물은 개별적으로 투여될 때 개별 화합물/작용제의 치료 효과와 비교하여, 치료 유효 효과를 생성할 수 있다.
- [0837] 용어 '유효한'은 유리한 효과, 예컨대, 상가작용, 상승작용, 감소된 부작용, 감소된 독성, 증가된 질환 진행까지의 시간, 증가된 생존 시간, 감작 또는 1종의 작용제의 또 다른 것으로의 재감작, 또는 개선된 반응물을 포함한다. 유리하게는, 유효한 효과는 각각 또는 하나의 성분의 더 낮은 용량이 환자에게 투여되도록 하여, 화학요법의 독성을 감소시키면서, 동일한 치료 효과를 생산 및/또는 유지시킨다. 본 명세서의 "상승작용적" 효과는 개별적으로 제공될 경우의 조합물 중 작용제들의 치료 효과의 합계보다 더 큰 조합물에 의해 생성된 치료 효과를 지칭한다. 본 명세서의 "상가적" 효과는 개별적으로 제공될 경우의 조합물 중 임의의 작용제의 치료 효과보다 더 큰 조합물에 의해 생성된 치료 효과를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "반응물"은, 고형 종양의 경우에, 주어진 시점, 예를 들어 12주에서의 종양의 크기의 감소의 정도를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 50% 반응물은 50%의 종양 크기의 감소를 의미한다. 여기서 "임상 반응"에 대한 지칭은 50% 이상의 반응물을 지칭한다. "부분 반응"은 50% 미만의 반응물인 것으로서 본원에 정의되며, 단 이는 0% 초과이다.
- [0838] 본원에 사용된 용어 "조합"은, 2종 이상의 화합물 및/또는 작용제에 적용된 경우, 2종 이상의 작용제가 회합된 물질을 정의하도록 의도된다. 따라서, 이러한 문맥에서 용어 "조합된" 및 "조합하는"은 해석될 것이다.
- [0839] 조합물 중 2종 이상의 화합물/작용제의 회합은 물리적 또는 비-물리적일 수 있다. 물리적으로 회합된 조합 화합물/작용제의 예는 다음을 포함한다:
- [0840] · 2종 이상의 화합물/작용제를 혼합물 (예를 들어 동일한 단위 용량 내에) 중에 포함하는 조성물 (예를 들어 단일 제제);
- [0841] · 2종 이상의 화합물/작용제가 (예를 들어, 가교, 분자 응집 또는 통상의 비히클 모이어티에의 결합에 의해) 화학적/물리화학적으로 연결된 물질을 포함하는 조성물;
- [0842] · 2종 이상의 화합물/작용제가 화학적/물리화학적으로 공동-패키징된 (예를 들어, 지질 소포, 입자 (예를 들어, 마이크로- 또는 나노입자) 또는 에멀전 액적 상에 또는 그 내에 배치된) 물질을 포함하는 조성물;
- [0843] · 2종 이상의 화합물/작용제가 (예를 들어, 단위 용량 어레이의 일부로서) 공동-패키징되거나 공동-존재하는 제약 키트, 제약 팩 또는 환자 팩.
- [0844] 비-물리적으로 회합된 조합 화합물/작용제의 예는 다음을 포함한다:

- [0845] · 2종 이상의 화합물/작용제의 물리적 회합을 형성하기 위한 적어도 1종의 화합물의 즉석 회합에 대한 지침과 함께 2종 이상의 화합물/작용제 중 적어도 1종을 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
- [0846] · 2종 이상의 화합물/작용제를 사용하는 조합 요법에 대한 지침과 함께 2종 이상의 화합물/작용제 중 적어도 1종을 포함하는 물질 (예를 들어, 비-단일 제제);
- [0847] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 다른 것(들)이 투여된 (또는 투여되고 있는) 환자 집단으로의 투여에 대한 지침과 함께 2종 이상의 화합물/작용제 중 적어도 1종을 포함하는 물질;
- [0848] · 2종 이상의 화합물/작용제 중 적어도 1종을 2종 이상의 화합물/작용제 중 다른 것(들)과 조합하여 사용하기 위해 구체적으로 조절된 양 또는 형태로 포함하는 물질.
- [0849] 본원에 사용된 용어 "조합 요법"은 (상기에 정의된 바와 같이) 2종 이상 화합물/작용제의 조합의 사용을 포함하는 요법을 정의하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 출원에서 "조합 요법", "조합" 및 화합물/작용제의 "조합"으로의 사용에 대한 지칭은 동일한 전체적인 치료 요법의 일부로서 투여되는 화합물/작용제를 지칭할 수 있다. 이에 따라, 각각의 2종 이상 화합물/작용제의 약량학은 상이할 수 있다: 각각은 동시에 또는 다양한 시간에 투여될 수 있다. 따라서, 조합의 화합물/작용제가 순차적으로 (예를 들어 전 또는 후) 또는 동시에, 동일한 제약 제제 (즉, 병용형)로, 또는 상이한 제약 제제 (즉, 분리형)로 투여될 수 있다. 동일한 제제로 동시에 투여하는 것은 단일 제제로서인 반면에, 상이한 제약 제제로 동시에 투여하는 것은 비-단일이다. 조합 요법의 각각의 2종 이상의 화합물/작용제의 약량학은 또한 투여 경로에 따라 다를 수 있다.
- [0850] 본원에 사용된 용어 "제약 키트"는 임의로 통상의 외부 포장 내에 모두 함유되는, 투약 수단 (예를 들어, 측정 장치) 및/또는 전달 수단 (예를 들어, 흡입기 또는 시린지)과 함께 제약 조성물의 하나 이상의 단위 용량의 어레이를 정의한다. 2종 이상의 화합물/작용제의 조합물을 포함하는 제약 키트에서, 개별 화합물/작용제는 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단위 용량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 제약 키트는 임의로 사용 지침서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0851] 본원에 사용된 용어 "제약 팩"은 임의로 통상적인 외부 포장 내에 함유되는, 제약 조성물의 하나 이상의 단위 용량의 어레이를 정의한다. 2종 이상의 화합물/작용제의 조합물을 포함하는 제약 팩에서, 개별 화합물/작용제는 단일 또는 비-단일 제제일 수 있다. 단위 용량(들)은 블리스터 팩 내에 함유될 수 있다. 제약 팩은 임의로 사용 지침서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0852] 본원에 사용된 용어 '임의로 치환된'은 본원에 정의된 바와 같은 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있는 기를 지칭한다.
- [0853] 본원에 사용된 접두어 " C_{x-y} " (여기서 x 및 y 는 정수임)는 주어진 기에서의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 따라서, C_{1-6} 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C_{3-6} 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C_{1-4} 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 등이다.
- [0854] 본원에 사용된 용어 '할로' 또는 '할로젠'은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.
- [0855] 본원에 사용된 용어 '옥소'는 기 $=O$ 를 지칭한다.
- [0856] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0857] 상기 및 이하 사용된 바와 같이 화학식 (0)의 화합물의 정의에서, 용어 "탄화수소" ("탄화수소 기"에서와 같이)는 달리 언급된 부분을 제외하고, 전체-탄소 백본을 가지고 탄소 및 수소 원자로 구성되는 지방족, 지환족 및 방향족 기를 포함하는 일반적 용어이다. 화합물 (예컨대 탄화수소 기, 알킬 기 또는 수소로서 지칭되는 경우에서)에서의 각각의 및 모든 수소는 수소의 모든 동위원소, 특히 ^1H 및 ^2H 를 (중수소)를 포함한다.
- [0858] 특정 경우에서, 본원에 정의된 바와 같은, 탄소 백본을 구성하는 1개 이상의 탄소 원자는 명시된 원자 또는 원자단에 의해 대체될 수 있다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 일부 실시양태에서 비-시클릭 탄화수소 기 (예를 들어 C_{1-8} 탄화수소 또는 C_{1-6} 탄화수소 기)에서, 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O 또는 N에 의해, 또는 원자 또는 기 O, S, SO, SO_2 또는 NR^{11} 에 의해 대체될 수 있다. 탄화수소 기 중 1 또는 2개의 탄소 원자가 상기 정의된 바와 같은 치환 원자 또는 기로 대체된 기의 예는 에테르 (예를 들어 알콕시 기 또는 알콕시-알킬 기) 및 티오에테르 (O 또는 S에 의해 대체된 C), 술폰 및 술폰시드 (SO 또는

SO₂에 의해 대체된 C), 아민 (N 또는 NR¹¹에 의해 대체된 C), 에스테르 (O에 의해 대체된 C=C 모이어티 중 1개의 C 및 O에 의해 대체된 또 다른 C), 티오에스테르 (O에 의해 대체된 C=C 모이어티 중 1개의 C 및 S에 의해 대체된 또 다른 C), 아마이드 (O에 의해 대체된 C=C 모이어티 중 1개의 C 및 NR¹¹에 의해 대체된 또 다른 C) 및 니트릴 (N에 의해 대체된 C≡C 모이어티 중 1개의 C) 기를 포함한다. 그러나, 한 실시양태에서는, 어떠한 탄소 원자도 O 또는 N에 의해, 또는 원자 또는 기 O, S, SO, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 대체되지 않는다.

[0859] 예를 들어, R¹이, 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O에 의해 대체될 수는 있는, 임의로 치환된 비-시클릭 탄화수소 기인 경우, 이러한 기 R¹의 예는 알콕시알킬 기 예컨대 메톡시에틸 또는 메톡시프로필을 포함한다. 각각의 실시양태 0.1 내지 1.179 내의 화합물의 1개의 하위세트에서, 다른 원자 또는 기에 의한 탄소 원자의 이러한 치환은 비-시클릭 탄화수소 기 R¹에는 전혀 존재하지 않는다.

[0860] R⁷이, 비-시클릭 탄화수소 기 중 1개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있는, 임의로 치환된 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기로부터 선택된 경우, 이러한 치환의 예는 C₁₋₄ 알콕시 기 예컨대 메톡시 또는 tert-부틸옥시; 또는 알콕시알킬 기 예컨대 메톡시메틸; 또는 기 CH₂O; 또는 기 O-CH(CH₃)₂를 형성하는 것이다. 각각의 실시양태 0.1 내지 1.179 내에서의 화합물의 1개의 하위세트에서, 다른 원자 또는 기에 의해 탄소 원자의 이러한 치환은 비-시클릭 탄화수소 기 R⁷에 전혀 존재하지 않는다.

[0861] R⁹가, 비-시클릭 C₁₋₆ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O에 의해 임의로 대체될 수 있는, 임의로 치환된 비-시클릭 탄화수소 기인 경우, 이러한 치환의 예는 비-시클릭 탄화수소 기 및 부착된 카르보시클릭 기 치환기 사이에 O-에테르 연결을 제공하는 것을 포함하거나; 또는 알콕시 치환기 예컨대 메톡시를 비-시클릭 탄화수소 기에 제공한다. 각각의 실시양태 0.1 내지 1.179 내에서의 화합물의 1개의 하위세트에서, 다른 원자 또는 기에 의해 탄소 원자의 이러한 치환은 비-시클릭 탄화수소 기 R⁹에 전혀 존재하지 않는다.

[0862] R¹⁰이, 비-시클릭 C₁₋₈ 탄화수소 기 중 1 또는 2개이나 전부는 아닌 탄소 원자는 O, SO₂ 또는 NR¹¹에 의해 치환될 수 있는, 임의로 치환된 비-시클릭 탄화수소 기인 경우, 이러한 치환의 예는 알콕시 알킬 기 예컨대 메톡시메틸 또는 에톡시메틸; 히드록시알콕시 기 예컨대 히드록시에톡시; 기 C(=O)O-C₁₋₄ 알킬; C₁₋₃ 알킬 술폰일 기 예컨대 에틸술폰일; 알킬아미노 기 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노 또는 메틸(에틸)아미노; 알킬아미노 알킬 기 예컨대 메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노메틸; 아미노알콕시 기 예컨대 아미노에톡시 또는 디메틸아미노에톡시; 히드록시알킬아미노 기 예컨대 히드록시에틸(메틸)아미노; 및 아마이드 기 예컨대 C(=O)NH를 제공하는 것이다. 각각의 실시양태 0.1 내지 1.179 내에서의 화합물의 1개의 하위세트에서, 다른 원자 또는 기에 의해 탄소 원자의 이러한 치환은 비-시클릭 탄화수소 기 R¹⁰에 전혀 존재하지 않는다.

[0863] 탄화수소 기의 예는 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 카르보시클릭 아릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 및 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알키닐 기를 포함한다. 이러한 기는 비치환되거나, 또는 언급된 바에서, 본원에 정의된 바와 같이 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 하기 나타난 예 및 선호도는 문맥상 달리 나타나지 않는 한, 화학식 (0)의 화합물에 대한 치환기의 다양한 정의로 지칭된 각각의 탄화수소 치환기 또는 탄화수소-함유 치환기에 적용된다.

[0864] 비-방향족 탄화수소 기의 특정한 예는 포화 기 예컨대 알킬, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 및 시클로알킬알킬 기이다.

[0865] 일반적으로 예로서, 탄화수소 기는, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 최고 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C₁₋₆ 탄화수소 기, 예컨대 C₁₋₄ 탄화수소 기 (예를 들어 C₁₋₃ 탄화수소 기 또는 C₁₋₂ 탄화수소 기)이고, 구체적 예는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ 및 C₈ 탄화수소 기로부터 선택된 임의의 개별적인 값 또는 값의 조합이다.

[0866] 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘 다를 포함한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸, 및 n-헥실 및 그의 이성질

체를 포함한다. 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C_{1-6} 알킬 기, 예컨대 C_{1-4} 알킬 기 (예를 들어 C_{1-3} 알킬 기 또는 C_{1-2} 알킬 기)이다.

[0867] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 및 시클로옥탄으로부터 유도된 것이다. 시클로알킬 기의 하위 세트 내에서 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 탄소 원자로부터 가지며, 특정한 예는 C_{3-6} 시클로알킬 기일 것이다.

[0868] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 선형 또는 분지형 탄화수소 기 및 1개 이상의 탄소 탄소 이중 결합을 지칭한다. 알케닐 기의 예는 에테닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소프로페닐, 부테닐, 부타-1,4-디에닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 알케닐 기의 하위세트 내에 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 특정한 예는 C_{2-6} 알케닐 기, 예컨대 C_{2-4} 알케닐 기일 것이다.

[0869] 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 탄소 탄소 이중 결합을 갖는 모노시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다.

[0870] 시클로알케닐 기의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐 및 시클로헥세닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 시클로알케닐 기의 하위세트 내에서, 시클로알케닐 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 특정한 예는 C_{3-6} 시클로알케닐 기이다.

[0871] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 탄소 탄소 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬닐 기의 예는 에티닐 및 2-프로피닐 (프로파르길) 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐 기의 하위세트 내에서, 특정한 예는 C_{2-6} 알킬닐 기, 예컨대 C_{2-4} 알킬닐 기이다.

[0872] 본원에 사용된 용어 "알킬렌" (예를 들어 C_{1-4} 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌)은 알칸다일 기, 즉, 2가 포화 비-시클릭 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 직쇄 알킬렌 기의 예는 메틸렌 (CH_2), 에틸렌 (CH_2CH_2) 및 프로필렌 ($(CH_2CH_2CH_2)$) 을 포함한다. 분지쇄 알킬렌 기의 예는 $CH(CH_3)$, $CH_2CH(CH_3)CH_2$ 및 $CH_2(CH_3)CH_2CH_2$ 를 포함한다.

[0873] 언급된 경우, 알킬렌 기는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0874] 카르보시클릭 아릴 기의 예는 치환 및 비치환된 페닐 기를 포함한다.

[0875] 시클로알킬알킬, 시클로알케닐알킬, 카르보시클릭 아르알킬, 아르알케닐 및 아르알킬닐 기의 예는 페네틸, 벤질, 스티릴, 페닐에티닐, 시클로헥실메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로부틸메틸, 시클로프로필메틸과 시클로펜틸메틸 기를 포함한다.

[0876] 존재하는 경우, 및 언급된 경우, 탄화수소 기는 임의로 1개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0877] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 ' C_{1-4} 알콕시' 또는 ' C_{1-6} 알콕시'는 $-O-C_{1-4}$ 알킬 기 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬 기를 지칭하며, 여기서 C_{1-4} 알킬 및 C_{1-6} 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 포함한다.

[0878] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '히드록시 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알킬'은 본원에 정의된 바와 같이 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 지칭하며, 여기서 1개 또는 1개 초과 수소가 히드록실 기로 대체된다. 따라서, 용어 '히드록시 C_{1-4} 알킬' 또는 '히드록시 C_{1-6} 알킬'은 모노히드록시 C_{1-4} 알킬, 모노히드록시 C_{1-6} 알킬 및 또한 폴리히드록시 C_{1-4} 알킬 및 폴리히드록시 C_{1-6} 알킬을 포함한다. 히드록실 기로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 존재할 수 있어, 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 히드록시 C_{1-6} 알킬이 1, 2, 3개 이상의 히드록실 기를 가지고 있을 수 있다. 이러한 기의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 등을 포함한다.

[0879] 기 또는 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 '할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '할로 C_{1-6} 알킬'은 여기서 하나 또는 1개 초과 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬 기를 지칭한다. 따라서 용어 '할로 C_{1-4} 알킬' 또는 '할로 C_{1-6} 알킬'은 모노할로 C_{1-4} 알킬, 모노할로 C_{1-6} 알킬 및 또한 폴리할로 C_{1-4} 알킬 및 폴리할로

C₁₋₆알킬을 포함한다. 할로젠으로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 존재할 수 있어, 할로C₁₋₄알킬 또는 할로C₁₋₆알킬은 1, 2, 3개 또는 그 이상의 할로젠을 가질 수 있다. 이러한 기의 예는 플루오로에틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로에틸 등을 포함한다.

[0880] 기 또는 일부 기로서 본원에 사용된 용어 '할로C₁₋₄알콕시'는 본원에 정의된 바와 같은 -OC₁₋₄알킬 기를 지칭하며, 여기서 1개 초과인 수소는 할로젠에 의해 대체된다. 따라서, 용어 '할로C₁₋₄알콕시'는 모노할로C₁₋₄알콕시, 및 또한 폴리할로C₁₋₄알콕시를 포함한다. 할로젠으로 대체된 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 존재할 수 있어, 할로C₁₋₄알콕시는 1, 2, 3개 또는 그 이상의 할로젠을 가지고 있을 수 있다. 이러한 기의 예는 플루오로에틸옥시, 디플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.

[0881] 본원에 사용된 용어 페닐C₁₋₆알킬은 1개의 페닐 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₆알킬 기를 지칭한다.

[0882] 본원에 정의된 용어 시아노C₁₋₆알킬은 1개의 시아노 기로 치환된 본원에 정의된 C₁₋₆알킬 기를 지칭한다.

[0883] 본원에 사용된 "카르보시클릭" 및 "헤테로시클릭" 기에 대한 지칭은, 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 방향족 및 비-방향족 고리계 둘 다를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 용어 "카르보시클릭 및 헤테로시클릭 기"는 그의 범주 내에 방향족, 비-방향족, 불포화, 부분 포화 및 완전 포화 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리계를 포함한다.

[0884] 일반적으로, 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 이러한 기는 모노시클릭 또는 비시클릭 (융합 및 가교된 비시클릭 기 포함)일 수 있고, 예를 들어 3 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로는 5 내지 10개의 고리원을 함유할 수 있다. 4 내지 7개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5, 6 또는 7개의 원자를 포함하고, 4 내지 6개의 고리원에 대한 지칭은 고리 내에 4, 5 또는 6개의 원자를 포함한다. 모노시클릭 기의 예는 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 고리원, 보다 통상적으로 3 내지 7개, 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리원, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리원을 함유하는 기이다. 비시클릭 기의 예는 8, 9, 10, 11 및 12개의 고리원, 보다 통상적으로 9 또는 10개의 고리원을 함유하는 것이다. 헤테로시클릭 기는 5 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 헤테로아릴 기일 수 있다. 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 기에 대해 본원에서 지칭이 이루어진 경우, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 고리는, 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 임의로 비치환 또는 본원에 정의된 바와 같은 1개 이상 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개 특히 1 또는 2개)의 치환기에 의해 치환될 수 있다.

[0885] 헤테로시클릭 기는, 예를 들어, 융합된 5 및 6원 고리, 또는 2개의 융합된 6원 고리, 또는 2개의 융합된 5원 고리, 또는 융합된 6 및 7원 고리, 융합된 5 및 7원 고리로부터 형성된 5원 또는 6원 모노시클릭 고리 또는 비시클릭 구조일 수 있다. 각각 고리는 특히 질소, 황과 산소로부터 선택된 최고 5가지 헤테로원자를 포함할 수 있다. 전형적으로 헤테로시클릭 고리는 통상적으로 4개 이하의 헤테로원자, 보다 특히 3개 이하의 헤테로원자, 보다 통상적으로 2개 이하, 예를 들어 단일 헤테로원자를 포함할 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릭 고리는 N, O, S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 및 N 또는 S의 산화된 형태를 함유할 것이다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릭 고리는 적어도 1개의 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하는, 헤테로아릴 기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 5개 미만일 것이다.

[0886] 헤테로시클릭 기는 탄소 원자 또는 헤테로원자 (예를 들어 질소)를 통해 부착될 수 있다. 동등하게 헤테로시클릭 기는 탄소 원자에 또는 헤테로원자 (예를 들어 질소)에 치환될 수 있다.

[0887] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 특징을 갖는 헤테로시클릭 기를 나타내기 위해 본원에 사용된다. 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 고리가 비-방향족이며, 단 적어도 1개의 고리가 방향족인 폴리시클릭 (예를 들어 비시클릭) 고리계를 포괄한다. 이러한 폴리시클릭 계에서, 기는 방향족 고리에 의해 또는 비-방향족 고리에 의해 부착될 수 있다.

[0888] 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 기이다.

[0889] 5원 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜 (티에닐), 이미다졸, 푸라잔, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사트리아졸, 이속사졸, 티아졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸 기를 포함하나, 이에

제한되지는 않는다.

- [0890] 6원 헤테로아릴 기의 예는 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0891] 비시클릭 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 다음으로부터 선택된 기일 수 있다:
- [0892] a) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5-, 6 또는 7-원 고리로 융합된 벤젠 고리;
- [0893] b) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5-, 6 또는 7-원 고리로 융합된 피리딘 고리;
- [0894] c) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5-, 6 또는 7-원 고리로 융합된 피리미딘 고리;
- [0895] d) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5-, 6 또는 7-원 고리로 융합된 피롤 고리;
- [0896] e) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리로 융합된 피라졸 고리;
- [0897] f) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0898] g) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0899] h) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이속사졸 고리;
- [0900] i) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0901] j) 0, 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0902] k) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0903] l) 0, 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0904] m) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로헥실 고리; 및
- [0905] n) 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 시클로펜틸 고리.
- [0906] 또 다른 5원 고리에 융합된 5원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 이미다조티아졸 (예를 들어 이미다조[2,1-b]티아졸) 및 이미다조이미다졸 (예를 들어 이미다조[1,2-a]이미다졸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0907] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 이소벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈이소티아졸, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 퓨린 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 인다졸, 피라졸로피리미딘 (예를 들어 피라졸로[1,5-a]피리미딘), 트리아졸로피리미딘, (예를 들어 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘), 트리아졸로피라진, 테트라히드로트리아졸로피라진, 벤조디옥솔, 이미다조피리딘과 피라졸로피리딘 (예를 들어 피라졸로[1,5-a]피리딘) 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0908] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 크로만, 티오크로만, 이소크로만, 크로멘, 이소크로멘, 벤조디옥산, 퀴놀리진, 벤족사진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘 및 프테리딘 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0909] 7원 고리에 융합된 5원 고리를 함유하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 피롤로벤조디아제핀, 디히드로-피롤로벤조디아제핀 및 테트라히드로-피롤로벤조디아제핀을 포함한다.
- [0910] 7원 고리에 융합된 6원 고리를 포함하는 비시클릭 헤테로아릴 기의 특정한 예는 디히드로벤조아제핀, 디히드로 및 테트라히드로-벤조디아제핀류, 디히드로벤조-옥사제핀을 포함한다.
- [0911] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 디히드로벤즈티오펜, 디히드로벤즈푸란, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신, 벤조[1,3]디옥솔, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란, 테트라히드로트리아졸로피라진 (예를 들어 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진), 크로만, 티오크로만, 이소크로만, 크로멘, 이소크로멘, 벤조디옥산, 벤족사진, 벤조디아제핀, 인돌린, 이소인돌린, 5,6-디히드로-1,7-나프티리딘 (예를 들어 5,6-디히드로-1,7-나프티리딘-7(8H)-일), 3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진 (예를 들어 3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일), 4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀 (예를 들어 4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일), 4,5-디히드로-1H-벤조[c]아제핀 (예를 들어 4,5-디히드로-1H-벤조[c]아제핀-2(3H)-일), 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[b]아제핀 (예를 들어 2,3,4,5-테트

라히드로-1H-벤조[b]아제핀-1-일), 1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일 (예를 들어 1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일), 2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀 (예를 들어 2,3-디히드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-일)과 7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘 (예를 들어 7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-6(5H)-일) 기를 포함한다.

[0912] 질소-함유 헤테로아릴 고리는 적어도 1개의 고리 질소 원자를 함유하여야 한다. 질소-함유 헤테로아릴 고리는 N-연결되거나 C-연결될 수 있다. 각각의 고리는 또한, 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1, 2 또는 3개, 보다 통상적으로 2개 이하, 예를 들어 단일 질소를 함유할 것이다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘의 경우에서와 같이 염기성일 수 있거나, 또는 인돌 또는 피롤 질소의 경우에서와 같이 본질적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 고리의 임의의 아미노 기 치환기를 포함하는, 헤테로아릴 기 내에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 5개 미만일 것이다.

[0913] 질소-함유 헤테로아릴 기의 예는 모노시클릭 기 예컨대 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 트리아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴), 테트라졸릴 및 비시클릭 기 예컨대 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸릴 및 벤즈이소티아졸, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐 (예를 들어, 아데닌 [6-아미노퓨린], 구아닌 [2-아미노-6-히드록시퓨린]), 인다졸릴, 퀴놀리지닐, 벤족사지닐, 벤조디아제피닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0914] 방향족 고리 및 비-방향족 고리를 함유하는 질소-함유 폴리시클릭 헤테로아릴 기의 예는 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이소인돌리닐 및 인돌리닐을 포함한다.

[0915] 산소-함유 헤테로아릴 고리는 적어도 1개의 고리 산소 원자를 함유하여야 한다. 산소-함유 헤테로아릴 고리는 통상적으로 C-연결된다. 각각의 고리는 또한, 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 예를 들어 1, 2 또는 3개, 보다 통상적으로 2개 이하의 추가의 질소 및 단일 산소를 함유할 것이다.

[0916] 산소-함유 헤테로아릴 기의 예는 모노시클릭 기 예컨대 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-옥사디아졸 또는 피란 (예를 들어 2H-피란 또는 4H-피란)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

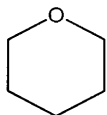
[0917] 시클릭 기 또는 고리의 정의에서, 시클릭 기가, 예를 들어 어구 "5 또는 6원 고리는 0, 1 또는 2개의 질소 고리원을 포함한다"에서와 같이, 명시된 일정 수의 헤테로원자 고리원을 함유하는 것으로 언급되는 경우, 이는 일정 수의 헤테로원자 고리원을 제외하고 나머지 고리원은 탄소 원자라는 것을 의미하는 것으로 취한다.

[0918] 용어 "비-방향족 기"는, 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 방향족 특징이 없는 불포화 고리계, 부분 포화 및 완전 포화 헤테로시클릭 고리계를 포괄한다. 용어 "불포화" 및 "부분 포화"는, 고리 구조(들)가 1개 초과와 원자가 결합을 공유하는 원자를 함유하는 고리, 즉 고리가 적어도 1개의 다중 결합, 예를 들어 C=C, C≡C 또는 N=C 결합을 함유하는 고리를 지칭한다. 용어 "포화" 또는 "완전 포화"는 고리 원자 사이에 다중 결합이 전혀 존재하지 않는 고리를 지칭한다. 포화 헤테로시클릭 기는 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린을 포함한다. 부분 포화 헤테로시클릭 기에는 피라졸린, 예를 들어 2-피라졸린 및 3-피라졸린이 포함한다.

[0919] 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는 3 내지 12개의 고리원, 더욱 일반적으로는 5 내지 10개의 고리원을 갖는 기이다. 이러한 기는, 예를 들어 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 전형적으로, 질소, 산소 및 황으로부터 통상적으로 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자 고리원 (보다 통상적으로는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리원)을 갖는다. 헤테로시클릭 기는, 예를 들어, 시클릭 에테르 모이어티 (예를 들어 테트라히드로푸란 및 디옥산에서와 같음), 시클릭 티오에테르 모이어티 (예를 들어 테트라히드로티오펜 및 디티안에서와 같음), 시클릭 아민 모이어티 (예를 들어 피롤리딘에서와 같음), 시클릭 아마이드 모이어티 (예를 들어 피롤리돈 또는 카프로락탐에서와 같음), 시클릭 티오아마이드, 시클릭 티오에스테르, 시클릭 우레아 (예를 들어 부티로락톤에서와 같음), 시클릭 에스테르 모이어티 (예를 들어 이미다졸리딘-2-온에서와 같음), 시클릭 술폰 (예를 들어 술폰란 및 술폰에서와 같음), 시클릭 술폰사이드, 시클릭 술폰아마이드 (예컨대 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, [1,2]티아지딘 1,1-디옥사이드 또는 [1,2]티아제판 1,1-디옥사이드) 및 그의 조합 (예를 들어 모르폴린, 티오모르폴린 및 티오모르폴린-S,S-디옥사이드)를 함유할 수 있다.

[0920] 모노시클릭 비-방향족의 특정한 예는 아제티딘, 피롤리딘 (예를 들어 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 피페리딘 (예를 들어 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피페리돈, 아제판, 피페라진, 디아제판, 모르폴린, 호모모르폴린, 피란 (2H-피란 또는 4H-피란), 이미다졸린, 이미다졸리디논, 옥사졸린, 티아졸린, 6H-1,2,5-티아디아진, 피라졸린 (예를 들어 2-피라졸린 및 3-피라졸린), 피라졸리딘, 디히드로티오펜, 디히드로피란, 디히드로푸란, 디히드로티아졸, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 디옥산, 옥산 (예를 들어 4-옥사닐)을 포함한다. 또한 이들은 피롤리도닐, 피페라지노닐, 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라지닐을 포함한다. 일반적으로, 전형적인 비-방향족 헤테로시클릭 기는 포화 기 예컨대 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라지닐을 포함한다.

[0921] 본원에 사용된 용어 "옥산" 및 "옥사닐"은 하기 기를 지칭하며, 이는 또한 "테트라히드로피란" 또는 테트라히드로피라닐로서 지칭될 수 있다.



[0922]

[0923] 헤테로시클릭 기는 폴리시클릭 융합된 고리계, 스피로 고리계 또는 가교된 고리계 예컨대 비시클로알칸, 트리시클로알칸의 옥사- 및 아자 유사체 (예를 들어 옥사-아다만탄 및 아자-아다만탄)일 수 있다. 융합된 및 가교된 고리계 간의 구분에 대한 설명을 위해, 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조한다.

[0924] 비시클릭 비-방향족 고리계의 특정한 예는 아자-비시클로[2.2.1]헵탄 (예를 들어 아자비시클로 [2.2.1]헵탄-2-일), 아자-비시클로[2.2.2]옥탄 (예를 들어 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 기 또는 2-아자비시클로[2.2.2]옥탄-2-일 기), 아자-비시클로[3.2.1]옥탄 (예를 들어 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일 기), 헥사히드로-1H-이소인돌릴 (예를 들어 헥사히드로-1H-이소인돌-2(3H)-일), 헥사히드로시클로펜타 [b]피롤-1(2H)-일 (예를 들어 헥사히드로시클로펜타 [b]피롤-1(2H)-일), 옥타히드로이소퀴놀리닐 (예를 들어 시스-옥타히드로-이소퀴놀린-2(1H)-일), 4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일 (예를 들어 4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일)과 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일 고리계를 포함한다.

[0925] 질소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 고리에서 고리는 1개의 고리 질소 원자를 적어도 함유하여야 한다. 질소-함유 헤테로시클릭 고리는 N-연결 또는 C-연결될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 예를 들어 시클릭 아민 모이어티 (예를 들어 피롤리디닐에서와 같음), 시클릭 아마이드 (예컨대 피롤리디노닐, 피페리디노닐 또는 카프로락탐), 시클릭 술폰아마이드 (예컨대 이소티아졸리디닐 1,1-디옥시드, [1,2]티아지나닐 1,1-디옥시드 또는 [1,2]티아제파닐 1,1-디옥시드) 및 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0926] 질소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 기의 특정한 예는 아지리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐 (예를 들어 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 및 피페리딘-4-일), 피롤리디닐; (예를 들어 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일 및 피롤리딘-3-일), 피롤리도닐, 디히드로티아졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디노닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 피라졸린-2-일, 피라졸린-3-일, 피라졸리디닐, 피페라지닐, 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라지닐을 포함한다.

[0927] 산소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 고리에서 고리는 적어도 1개의 고리 산소 원자를 함유하여야 한다. 산소-함유 헤테로시클릭 고리는 통상적으로 C-연결된다. 헤테로시클릭 기는, 예를 들어, 시클릭 에테르 모이어티 (예를 들어 옥사닐에서와 같음), 시클릭 우레아 (예를 들어 이미다졸리딘-2-온에서와 같음), 시클릭 에스테르 모이어티 (예를 들어 부티로락톤에서와 같음) 및 그의 조합을 함유할 수 있다.

[0928] 산소-함유 비-방향족 헤테로시클릭 기의 특정한 예는 디옥솔라닐, 옥사닐, 디히드로푸라닐, 디옥사닐 또는 모르폴리닐을 포함한다.

[0929] 카르보시클릭 기는 지환족 기 (예를 들어 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 또는 시클로알케닐 기) 또는 5 내지 12개의 고리원, 보다 통상적으로 5 내지 10개의 고리원을 갖는 아릴 기일 수 있다. 본원에 사용된 용어 '아릴'은 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐, 및 테트라히드로나프틸 기를 포함하여 적어도 1개의 방향족 고리를 갖는 카르보시클릭 방향족 기를 지칭한다. 용어 "아릴"은 1개 이상의 고리가 비-방향족인 경우 폴리시클릭 (예를 들어 비시클릭) 고리계를 포함하며, 단 적어도 1개의 고리가 방향족이다. 이러한 폴리시클릭계에서, 기는

방향족 고리에 의해, 또는 비-방향족 고리에 의해 부착될 수 있다.

- [0930] 화학식 (1)의 화합물은 1개 이상의 결합에 의해 분자의 나머지와 연결될 수 있는 포화 시클릭 기를 함유할 수 있다. 시클릭 기가 2개 이상 결합에 의해 분자의 나머지와 연결되는 경우, 이들 결합 (또는 이들 결합 중 2개)은 고리의 동일한 원자 (통상적으로 탄소 원자) 또는 고리의 다양한 원자로 이루어질 수 있다. 결합이 고리의 동일한 원자로 이루어지는 경우, 이는 2개의 기에 결합된 단일 원자 (통상적으로 4급 탄소)를 갖는 시클릭 기를 생성한다. 다시 말해서, 화학식 (1)의 화합물이 시클릭 기를 포함하는 경우, 기는 결합에 의해 분자의 나머지에 연결되거나, 또는 시클릭 기 및 분자의 나머지는 예를 들어 스피로 화합물과 같이 공동으로 원자를 가질 수 있다.
- [0931] 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 기는 언급된 경우 각각 비치환 또는 1개 이상의 치환기 기에 의해 치환될 수 있다. 예를 들어, 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 기는 비치환 또는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기에 의해 치환된다. 헤테로시클릭 또는 카르보시클릭 기가 모노시클릭 또는 비시클릭인 경우, 전형적으로 본원에 정의된 바와 같이 이는 비치환되거나, 또는 1, 2 또는 3개의 치환기를 갖는다. 시클릭 기가 포화된 경우, 동일한 탄소에 결합된 2개의 치환기일 수 있다 (치환기가 동일한 경우 이는 같은자리 또는 '같은자리' 이치환으로 지칭될 수 있음).
- [0932] 치환기의 조합은, 예컨대 조합이 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물 (즉, 40°C 미만에서 적어도 1주일 동안 유지되는 경우에 실질적으로 변경되지 않는 것)을 생성하는 경우에만 허용가능하다.
- [0933] 본 발명의 화합물을 구성하는 다양한 관능기 및 치환기는 전형적으로 본 발명의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로는, 화합물의 분자량은 750 미만, 예를 들어 700 미만, 또는 650 미만, 또는 600 미만, 또는 550 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 분자량은 525 미만, 예를 들어 500 이하이다.
- [0934] 염, 용매화물, 호변이성질체, 이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물 및 동위원소
- [0935] 화학식 (0)의 화합물 및 그의 하위군에 대한 지칭은 또한, 예를 들어 하기에 논의되는 바와 같은 그의 이온 형태, 염, 용매화물, 이성질체 (기하 및 입체화학적 이성질체 포함), 호변이성질체, N-옥시드, 에스테르, 전구약물, 동위원소 및 보호된 형태; 특히, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물; 및 보다 특히, 그의 염 또는 호변이성질체 또는 N-옥시드 또는 용매화물, 보다더 특히 그의 염 또는 호변이성질체 또는 용매화물을 포함한다.
- [0936] 염
- [0937] 다수의 화학식 (0)의 화합물은 염, 예를 들어 산 부가염 또는, 특정 경우에 유기 및 무기 염기의 염 예컨대 카르복실레이트, 술포네이트 및 포스페이트 염의 형태로 존재할 수 있다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범주 내이고, 화학식 (0)의 화합물에 대한 지칭은 화합물의 염 형태를 포함한다.
- [0938] 본 발명의 염은 통상적인 화학적 방법 예컨대 문헌 [Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기재된 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 사용된다.
- [0939] 산 부가염 (모노- 또는 디-염)은 무기 및 유기 둘 다인 매우 다양한 산을 사용하여 형성될 수 있다. 산 부가염의 예는 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산 (예를 들어, L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부탄산, (+) 캄포르산, 캄포르-술포산, (+)-(1S)-캄포르-10-술포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 2-히드록시에탄술포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산 (예를 들어, D-글루쿠론산), 글루탐산 (예를 들어, L-글루탐산), α-옥소글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 할로겐화수소산 (예를 들어, 브로민화수소산, 염산, 아이오딘화수소산), 이세티온산, 락트산 (예를 들어, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산), 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄술포산, 나프탈렌-2-술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, 피루브산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술포산, 운데실렌산 및 발레르산뿐만 아니라 아실화 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택된 산을 사용하여 형성된 모노- 또

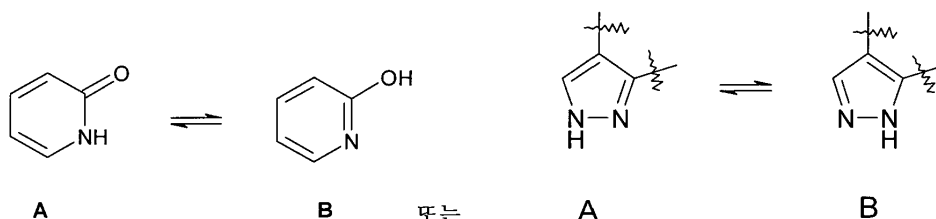
는 디-염을 포함한다.

- [0940] 염의 하나의 특정한 그룹은 아세트산, 염산, 아이오딘화수소산, 인산, 질산, 황산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 말레산, 말산, 이세티온산, 푸마르산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산 (메실레이트), 에탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 발레르산, 아세트산, 프로판산, 부탄산, 말론산, 글루쿠론산 및 락토비온산으로부터 형성된 염으로 이루어진다. 하나의 특정한 염은 히드로클로라이드 염이다.
- [0941] 화합물이 음이온성이거나, 또는 음이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어, $-COOH$ 는 $-COO^-$ 일 수 있음)를 갖는 경우에, 염은 유기 또는 무기 염기를 사용하여 형성될 수 있으며, 이는 적합한 양이온을 생성할 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 알칼리 금속 이온 예컨대 Li^+ , Na^+ 및 K^+ , 알칼리 토금속 양이온 예컨대 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 및 다른 양이온 예컨대 Al^{3+} 또는 Zn^{2+} 를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온 (즉, NH_4^+) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 다음으로부터 유도된 것이다: 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 프로필아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민, 뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는 $N(CH_3)_4^+$ 이다.
- [0942] 화학식 (0)의 화합물이 아민 관능기를 함유하는 경우에, 이들은 예를 들어 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 따른 알킬화제와의 반응에 의해 4급 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 4급 암모늄 화합물은 화학식 (0)의 범주 내에 있다.
- [0943] 본 발명의 화합물은 염이 형성되는 산의 pKa에 따라 모노- 또는 디-염으로서 존재할 수 있다.
- [0944] 본 발명의 화합물의 염 형태는 전형적으로 제약상 허용되는 염이고, 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19]에 논의되어 있다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 염은 또한 중간체 형태로써 제조될 수 있으며, 이는 이어서 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 정제 또는 분리에 유용할 수 있는 이러한 비-제약상 허용되는 염 형태는 또한 본 발명의 일부를 형성한다.
- [0945] 본 발명의 한 실시양태에서, 10 mg/mL 초과, 전형적으로 15 mg/mL 초과 및 특히 20 mg/mL 초과 농도의 염의 형태로 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (0)의 화합물 및 그의 하위군 및 실시예를 함유하는 용액 (예를 들어, 수용액)을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0946] N-옥시드
- [0947] 아민 관능기를 함유하는 화학식 (0)의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 또한 아민 관능기를 함유하는 화학식 (0)의 화합물에 대한 본원에서의 지칭은 N-옥시드를 포함한다.
- [0948] 화합물이 여러 개의 아민 관능기를 함유하는 경우에, 1개 이상의 질소 원자가 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정한 예는 3급 아민 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥시드이다.
- [0949] N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어 퍼옥시카르복실산)으로 처리하여 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 특히, N-옥시드는 아민 화합물을, 예를 들어 불활성 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서 m-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA)과 반응시키는 문헌 [L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0950] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물은, 예를 들어 헤테로아릴 기의 질소 원자로부터의 N-옥시드, 예를 들어 피리딘 N-옥시드이다.
- [0951] 기하 이성질체 및 호변이성질체
- [0952] 화학식 (0)의 화합물은 다수의 상이한 기하이성질체 형태, 및 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 (0)의 화합물에 대한 지칭은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 여러 기하이성질체 또는 호변이성질체 형태 중 1종으로 존재할 수 있고, 단지 1종만이 구체적으로 기재되거나 또는 제시된 경우이

더라도, 모든 다른 것이 화학식 (0), (1) 및 및 그의 하위화학식에 의해 포괄된다.

[0953]

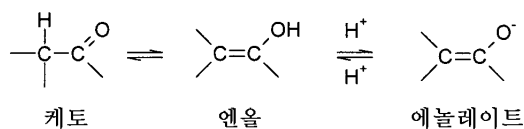
예를 들어, 특정한 헤테로아릴 고리는 하기 나타낸 2종의 호변이성질체 형태 예컨대 A 및 B로 존재할 수 있다. 단순성을 위해, 화학식은 1개의 형태를 설명할 수 있지만 화학식은 호변이성질체 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 취해진다.



[0954]

[0955]

호변이성질체 형태의 다른 예는, 예를 들어, 하기 호변이성질체 쌍: 케토/엔올 (하기 도시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/엔디아민, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올 및 니트로/아시-니트로에서와 같이 예를 들어, 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트-형태를 포함한다.



[0956]

[0957]

입체이성질체

[0958]

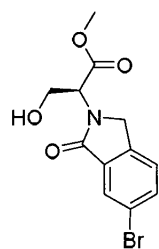
달리 언급되거나 나타내지 않는 한, 화합물의 화학적 명칭은 모든 가능한 입체화학적 이성질체 형태를 나타낸다.

[0959]

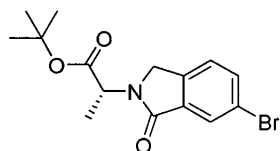
구조가 특별한 이성질체 형태로 제한되지 않지만, 화합물의 임의의 이성질체 형태 및 이성질체 형태의 혼합물을 포함하는 경우, 입체 중심의 배위는 명시되지 않고, 직선에 의해 나타내어진다.

[0960]

입체화학을 나타내는데 '해시형' 또는 '웨지형' 선을 사용하는 통상법이, 예를 들어 하기 2종의 합성 중간체에 의해 도시된 바와 같이 특정한 입체화학적 형태를 나타내는데 사용되었다.



메틸 (S)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시프로파노에이트



tert-부틸 (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트

[0961]

[0962]

화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 2종 이상의 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있는 경우, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물에 대한 지칭은 문맥상 달리 요구되지 않는 한 개별적 광학 이성질체, 또는 혼합물 (예를 들어 라세미 및 비라세미 혼합물) 또는 2종 이상의 광학 이성질체로서, 그의 모든 광학 이성질체 형태 (예를 들어 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체)를 포함한다.

[0963]

광학 이성질체는 그의 광학 활성에 의해 특성화 및 확인될 수 있거나 (즉, + 및 - 이성질체로서, 또는 d 및 l 이성질체로서), 또는 이들은 칸(Cahn), 인골드(Ingold) 및 프렐로그(Prelog)에 의해 개발된 "R 및 S" 명명법을 이용하여 그의 절대적인 입체화학적 측면에서 특성화될 수 있다 (문헌 [Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114] 및 또한 [Cahn, Ingold & Prelog,

Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415] 참조).

- [0964] 광학 이성질체는 키랄 크로마토그래피 (키랄 지지체 상의 크로마토그래피)를 포함한 다수의 기술에 의해 분리될 수 있고, 이러한 기술은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.
- [0965] 키랄 크로마토그래피에 대한 대안으로서, 광학 이성질체는, 부분입체이성질체 염을 키랄 산, 예컨대 (+)-타르타르산, (-)-피로글루탐산, (-)-디-톨루오일-L-타르타르산, (+)-만델산, (-)-말산, 및 (-)-캄포르술폰산과 형성하고, 부분입체이성질체를 우선적 결정화에 의해 분리한 다음, 염을 해리하여 유리 염기의 개별 거울상이성질체를 생성함으로써 분리될 수 있다. 마찬가지로, 산성 화합물의 광학 이성질체는 부분입체이성질체 염을 키랄 아민 예컨대 브루신, 신코니딘, 퀴닌 등과 형성시킴으로써 분리될 수 있다.
- [0966] 추가적으로 거울상이성질체 분리는 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 보조제를 화합물 상에 공유결합으로 연결한 다음, 통상적인 방법, 예컨대 크로마토그래피를 사용하여 부분입체이성질체 분리를 수행함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 상기 언급한 공유 결합의 절단이 수행되어 적절한 거울상이성질체적으로 순수한 생성물을 생성한다. 예를 들어, 유리 히드록실 기를 함유하는 키랄 화합물의 광학 이성질체는 모셔 산 에스테르를 형성하고 이어서 생성된 부분입체이성질체를 크로마토그래피에 의해 분리함으로써 분리된 다음, 에스테르를 절단하여 유리 히드록실 기를 재생할 수 있다.
- [0967] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 2종 이상 광학 이성질체 형태로서 존재하는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체의 1종의 거울상이성질체는 다른 거울상이성질체보다 예를 들어, 생물학적 활성의 관점에서 이점을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 상황에서, 한 쌍의 거울상이성질체 중 1종만을, 또는 다수의 부분입체이성질체 중 1종만을 치료제로서 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 1개 이상의 키랄 중심을 갖는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 적어도 55% (예를 들어 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)는 단일 광학 이성질체 (예를 들어 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)으로서 존재한다. 하나의 일반적 실시양태에서, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 총량의 99% 이상 (예를 들어 실질적으로 모든)은 단일 광학 이성질체 (예를 들어 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체)으로서 존재할 수 있다.
- [0968] 이중 결합을 포괄하는 화합물은 상기 이중 결합에서 E (엔트게겐) 또는 Z (주잠멘) 입체화학을 가질 수 있다. 2가 시클릭 또는 (부분적으로) 포화된 라디칼 상의 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 경우 용어 시스 및 트랜스는 화학 초록 명명법 (문헌 [J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867])에 따른 것이고, 이는 고리 모이어티 상의 치환기의 위치를 지칭한다.
- [0969] 입체화학적으로 순수한인 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 그의 화합물은 특히 관심이 있다. 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 예를 들어, R로 명시되는 경우, 이는 화합물이 S 이성질체를 실질적으로 함유하지 않음을 의미한다. 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 예를 들어, E로 명시되는 경우, 이는 화합물이 Z 이성질체를 실질적으로 함유하지 않음을 의미한다. 용어 시스, 트랜스, R, S, E 및 Z는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다.
- [0970] 동위원소 변형
- [0971] 본 발명은 본 발명의 제약상 허용되는 동위원소-표지된 화합물, 즉 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 포함하며, 여기서 1개 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다.
- [0972] 본 발명의 화합물에서 함유물에 적합한 동위원소의 예는 수소, 예컨대 ^2H (D) 및 ^3H (T), 탄소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대 ^{36}Cl , 플루오린, 예컨대 ^{18}F , 아이오딘, 예컨대 ^{123}I , ^{125}I 및 ^{131}I , 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예컨대 ^{32}P , 및 황, 예컨대 ^{35}S 의 동위원소를 포함한다.
- [0973] 특정한 동위원소-표지된 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 또한, 이들이 표지된 화합물 및 다른 분자, 펩티드, 단백질, 효소 또는 수용체 사이의 복합체 형성을 검출하거나 또는 확인하는데 사용될 수 있다는 점에서 유익한 진단 특성을 가질 수 있다. 검출 또는 확인 방법은 표지제, 예컨대 방사성동위원소, 효소, 형광 물질, 발광 물질 (예를 들어, 루미놀, 루미놀 유도체, 루시페린, 에퀴린 및 루시페라제) 등으로 표지된 화합물을 사용할 수 있다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H (T), 및 탄소-14, 즉

¹⁴C가, 이들의 혼입의 용이성 및 즉각적인 검출 수단의 측면에서 이 목적에 특히 유용하다.

- [0974] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H (D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 특히, 적용에서 수소에 대한 매 치칭은 ¹H 및 ²H를 포함하는 것으로 고려되어야 하며, 여기서 수소는 명백하게 정의되거나, 또는 수소는 목적으로 관련 원자의 (특히 탄소의) 원자가를 만족시키도록 존재한다.
- [0975] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은 표적 점유율을 조사하기 위한 양성자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다.
- [0976] 일반적으로, 동위원소-표지된 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하는 수반되는 실시예 및 제조예에 기재된 것들과 유사한 과정에 의해 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0977] 에스테르
- [0978] 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 에스테르 예컨대 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 카르복실산 에스테르, 아실옥시 에스테르 및 포스페이트 에스테르는 또한 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 의해 포함된다. 에스테르의 예는 기 -C(=O)OR을 함유하는 화합물이며, 여기서 R은 에스테르 치환기, 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 기, C₃₋₁₂ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₁₂ 아릴 기, 특히 C₁₋₆ 알킬 기이다. 에스테르 기의 특정한 예는 -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, 및 -C(=O)OPh를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아실옥시 (역 에스테르) 기의 예는 -OC(=O)R로 나타내어지며, 여기서 R은 아실옥시 치환기, 예를 들어, C₁₋₆ 알킬 기, C₃₋₁₂ 헤테로시클릴 기, 또는 C₅₋₁₂ 아릴 기, 특히 C₁₋₆ 알킬 기이다. 아실옥시 기의 특정한 예는 -OC(=O)CH₃ (아세톡시), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph, 및 -OC(=O)CH₂Ph를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 포스페이트 에스테르의 예는 인산으로부터 유래된 것들이다.
- [0979] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식은 그의 범주 내에 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 에스테르를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식은 그의 범주 내에 카르복실산 기 또는 히드록실 기를 보유하는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 에스테르를 포함하지 않는다.
- [0980] 용매화물 및 결정질 형태
- [0981] 또한 화합물의 임의의 다형체 형태, 및 용매화물 예컨대 수화물, 알콜레이트 등이 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 의해 포함된다.
- [0982] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 물과의 용매화물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 수반한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용어 "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물을 둘 다 포괄하는 것으로 의도된다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민 등과 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 이들이 용액 중에 있는 동안에 그의 생물학적 효과를 발휘할 수 있다.
- [0983] 용매화물은 제약 화학분야에 널리 공지되어 있다. 이들은 물질의 제조 방법에 대해 중요한 것일 수 있으며 (예를 들어 물질의 정제, 물질의 저장 (예를 들어 그의 안정성) 및 물질의 취급 용이성과 관련하여), 종종 화학적 합성의 단리 또는 정제 스테이지의 일부로서 형성된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 화합물을 제조하는데 사용된 단리 조건 또는 정제 조건에 의해 수화물 또는 다른 용매화물이 형성되었는지를 표준 및 장기간 사용된 기술의 수단에 의해 결정할 수 있다. 이러한 기술의 예는 열중량 분석 (TGA), 시차 주사 열량측정법 (DSC), X선 결정학 (예를 들어 단결정 X선 결정학 또는 X선 분말 회절) 및 고체 상태 NMR (SS-NMR, 또한 매직 각 스피닝 NMR 또는 MAS-NMR로서 공지됨)을 포함한다. 이러한 기술은 NMR, IR, HPLC 및 MS 만큼, 숙련된 화학자의 표준 분석 툴킷의 일부이다.

- [0984] 대안적으로, 통상의 기술자는 특정한 용매화물에 필요한 양의 용매를 포함하는 결정화 조건을 사용하여 의도적으로 용매화물을 형성할 수 있다. 그 후, 상기 기재된 표준 방법은 용매화물이 형성된 바 있는지를 확인하는데 사용될 수 있다.
- [0985] 게다가, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 무정형 결정질 형태를 가질 수 있고, 그러한 것은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0986] 착물
- [0987] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식은 또한 화합물의 착물 (예를 들어, 포접 착물 또는 시클로텍스트린과 같은 화합물과의 클라트레이트, 또는 금속과의 착물)를 그의 범위 내에 포함한다. 포접 착물, 클라트레이트 및 금속 착물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의하여 형성될 수 있다.
- [0988] 전구약물
- [0989] 또한 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 임의의 전구약물이 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 의해 포함된다. "전구약물"이란, 예를 들어 생체내에서 전환되어 생물학적으로 활성인 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물인 임의의 화합물을 의미한다.
- [0990] 예를 들어, 일부 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 생리학상 허용되는 대사적 불안정성 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르 기 ($-C(=O)OR$)는 절단되어 활성 약물을 생성한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어 모 화합물 내의 임의의 카르복실산 기 ($-C(=O)OH$)의 에스테르화에 의해, 적절한 경우에, 모 화합물 내에 존재하는 임의의 다른 반응성 기의 사전 보호로 형성될 수 있고, 이어서 필요한 경우에 탈보호된다.
- [0991] 이러한 대사적으로 불안정한 에스테르의 예는 화학식 $-C(=O)OR$ 의 것을 포함하며, 여기서 R은
- [0992] C_{1-7} 알킬 (예를 들어, $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-sBu$, $-iBu$, $-tBu$);
- [0993] C_{1-7} 아미노알킬 (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및
- [0994] 아실옥시- C_{1-7} 알킬 (예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시에틸; (4-옥사닐옥시) 카르보닐옥시메틸; 1-(4-옥사닐옥시)카르보닐옥시메틸; (4-옥사닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-옥사닐)카르보닐옥시에틸).
- [0995] 또한, 일부 전구약물은 효소적으로 활성화되어 활성 화합물, 또는 추가적인 화학적 반응시에 활성 화합물을 생성하는 화합물 (예를 들어, 항원-지정 효소 전구약물 요법 (ADEPT), 유전자-지정 효소 전구약물 요법 (GDEPT), 및 리간드-지정 효소 전구약물 요법 (LIDEPT) 등에서와 같이)을 생성한다. 예를 들어, 전구약물은 당 유도체 또는 다른 글리코시드 접합체일 수 있거나, 또는 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 한 실시양태에서 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식은 그의 범주 내에 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 전구약물을 포함하지 않는다.
- [0996] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 제조 방법
- [0997] 이 섹션에서, 본 출원의 모든 다른 섹션에서와 마찬가지로 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 화학식 (1)에 대한 지칭은 또한 화학식 (0) 및 그의 모든 다른 하위군 (예를 들어 화학식 (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7), (7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) 및 (11)), 하위세트 및 본원에 정의된 바와 같은 예를 포함한다.
- [0998] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 통상의 기술자에게 널리 공지된 합성 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0999] 본 발명 (실시양태 2.1)의 추가 측면에 따르면 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 제조 방법을 제공하며, 공정은 다음을 포함한다:
- [1000] (a)(i) 화학식 (II)의 화합물을 화학식 HNR^8R^9 의 화합물과 반응시키거나; 또는
- [1001] (ii) 화학식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에 화학식 (IV)의 화합물 (여기서 Hal은 적합한 이탈기 예

컨대 할라이드임)과 반응시키거나; 또는

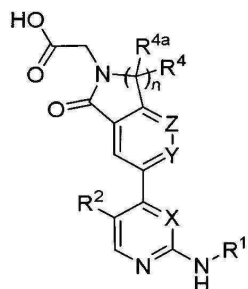
[1002] (iii) 화학식 (V)의 화합물 (여기서 Hal은 적합한 이탈기 예컨대 할라이드임)을 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 반응시키거나; 또는

[1003] (iv) 화학식 (VI)의 화합물을 화학식 R^7L^1-J 의 화합물 (여기서 J는 적합한 이탈기임)과 반응시키는 것; 및/또는

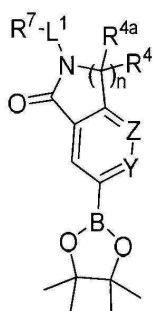
[1004] (b) 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 보호된 유도체의 탈보호; 및/또는

[1005] (c) 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 또는 또는 그의 보호된 유도체를 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 추가의 화합물 또는 그의 보호된 유도체로 상호전환하는 것; 및

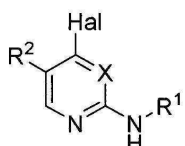
[1006] (d) 임의로 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 제약상 허용되는 염을 형성하는 것.



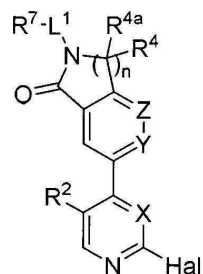
(II)



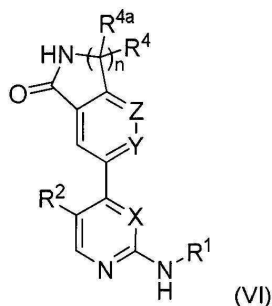
(III)



(IV)



(V)



[1011]

[1012]

여기서 R^1 , R^2 , R^4 , R^{4a} , R^7 , L^1 , X, Y 및 Z는 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[1013]

공정 (a)(i)는 전형적으로 화학식 (II)의 화합물을 적합한 아미드 커플링제 예컨대 HATU, TBTU 또는 HBTU 또는 1-프로판포스폰산 무수물 및 적합한 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산, DMF 또는 DCM 또는 그의 혼합물에서 화학식 HNR^8R^9 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 1에 나타낸다.

[1014]

공정 (a)(ii)는 전형적으로 화학식 (III)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (IV)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 124에 나타낸다.

[1015]

공정 (a)(iii)은 전형적으로 적합한 용매 예컨대 디옥산, EtOH 또는 그의 혼합물에서 화학식 (V)의 화합물을 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 또는 90°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 102에 나타낸다.

[1016]

공정 (a)(iii)은 대안적으로 화학식 (V)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐 및 적합한 리간드 예컨대 XPhos 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 용매 예컨대 아세토니트릴에서 화학식 R^1NH_2 와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 90 또는 150°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 189에 나타낸다.

[1017]

공정 (b)는 전형적으로 그의 조건이 보호기의 성질에 따라 달라질 것인 임의의 적합한 탈보호 반응을 포함한다. 보호기가 tBoc 또는 2,4-디메톡시벤질을 나타내는 경우, 이러한 탈보호 반응은 전형적으로 적합한 용매 중 적합한 산의 사용을 포함할 것이다. 예를 들어, 산은 적합하게 트리플루오로아세트산 또는 염화수소를 포함할 수 있고, 용매는 적합하게 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메탄올 또는 물, 또는 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 113에 나타낸다.

[1018]

보호기가 tBoc를 나타내는 경우, 상기 기재된 바와 같은 적합한 산을 사용한 탈보호가 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 제약상 허용되는 염으로서 생성하고, 이는 바로 단리될 수 있는 것으로 인지될 것이다. 대안적으로, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 유리 염기로서 단리되고, 그 후 임의로 공정 (d)에 따라 제약상 허용되는 염으로 전환될 수 있다.

[1019]

공정 (c)는 전형적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 상호전환 절차를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물에서, 제1 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또 다른 대안적 치환기로 전환할 수 있다. 광범위하게 널리 공지된 관능기 상호전환은 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry by Jerry March & Michael B Smith, 7th edition, John Wiley & Sons, 2013]에 기재된 바와 같이 전구체 화합물을 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물로 전환하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[1020]

공정 (d)는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 적합한 용매 중에 용해된, 유리 염기 형태로 화학량론적 양 또는 과량의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 산에 의해 처리한 다음, 생성된 염을 관련 기술분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 용매의 증발 또는 결정화에 의해 단리함으로써 수행될 수 있다.

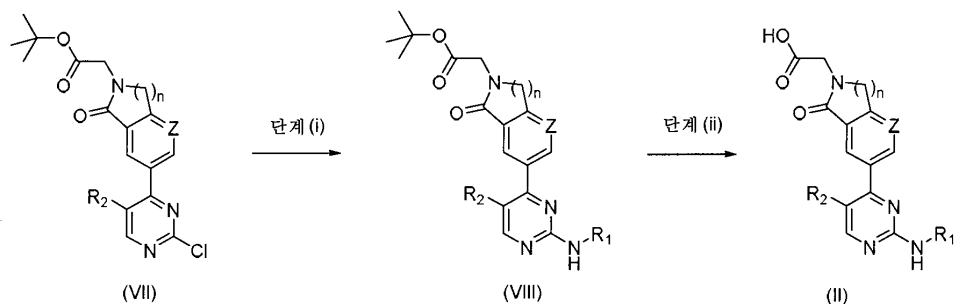
[1021]

적절한 경우에, 공정 (a), (b) 및 (c)에 이전에 기재된 반응은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종

이상의 반응을 따르거나 이에 선행되고, 적절한 순서로 수행되어 필수적인 치환을 달성하여 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 다른 화합물이 수득된다. 그의 조건을 문헌에서 찾아볼 수 있는 이러한 반응의 비제한적 예는 다음을 포함한다:

- [1022] 반응성 관능기의 보호,
- [1023] 반응성 관능기의 탈보호,
- [1024] 할로젠화,
- [1025] 탈할로젠화,
- [1026] 탈알킬화,
- [1027] 아민, 아닐린, 알콜 및 페놀의 알킬화,
- [1028] 히드록실 기에 대한 미즈노부(Mitsunobu) 반응,
- [1029] 적절한 기에 대한 고리화 첨가 반응
- [1030] 니트로, 에스테르, 시아노, 알데히드의 환원,
- [1031] 전이 금속-촉매화 커플링 반응,
- [1032] 아실화,
- [1033] 술폰닐 기의 술폰닐화/도입,
- [1034] 에스테르 기의 비누화/가수분해,
- [1035] 에스테르 기의 아미드화 또는 에스테르교환,
- [1036] 카르복실 기의 에스테르화 또는 아미드화,
- [1037] 할로겐 교환,
- [1038] 아민, 티올 또는 알콜에 의한 친핵성 치환,
- [1039] 환원성 아미노화,
- [1040] 카르보닐 및 히드록실아민 기에 대한 옥심 형성,
- [1041] S-산화,
- [1042] N-산화, 및
- [1043] 염화.
- [1044] 공정 (a)을 위한 중간체
- [1045] n , R^1 , R^2 및 Z 는 상기 정의된 바와 같고, R^3 은 $-\text{CH}_2\text{CONR}^8\text{R}^9$ 이고, R^4 및 R^{4a} 는 H이고, Y 는 CH이고, X 는 N인 화학식 (II)의 화합물이 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.
- [1046] 반응식 1의 단계 (i)은 전형적으로 적합한 용매 예컨대 디옥산, EtOH 또는 그의 혼합물에서 화학식 (VII)의 화합물을 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 또는 90°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 4에 나타난다.

[1047] 반응식 1

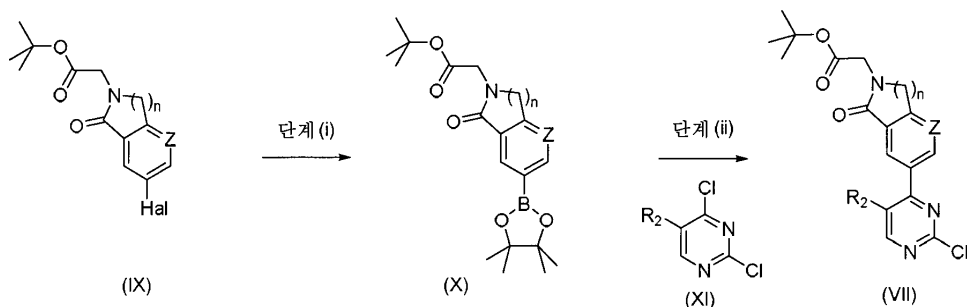


[1048]

[1049] 반응식 1의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (VIII)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메탄올 또는 물, 또는 그의 혼합물에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염화수소와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 5에 나타난다.

[1050] n, R², R³, 및 Z는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 정의된 바와 같고, R⁴ 및 R^{4a}는 H이고, X는 N이고, Y는 CH인 화학식 (VII)의 화합물이 하기 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

[1051] 반응식 2



[1052]

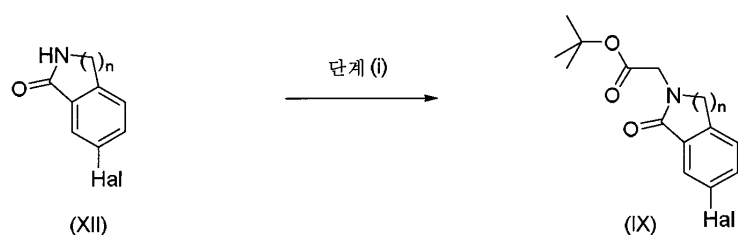
[1053] 반응식 2에서, Hal은 적합한 할로젠 이탈기, 예를 들어 Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[1054] 반응식 2의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (IX)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 PdCl₂(dppf) 착물 및 적합한 염기 예컨대 아세트산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산에서 비스(피나콜레이트)디보론과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 내지 100℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 2에 나타난다.

[1055] 반응식 2의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (X)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수용 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (XI)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 내지 100℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 3에 나타난다.

[1056] n = 1 또는 2이고, Y 및 Z는 CH인 화학식 (IX)의 화합물이 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

[1057] 반응식 3



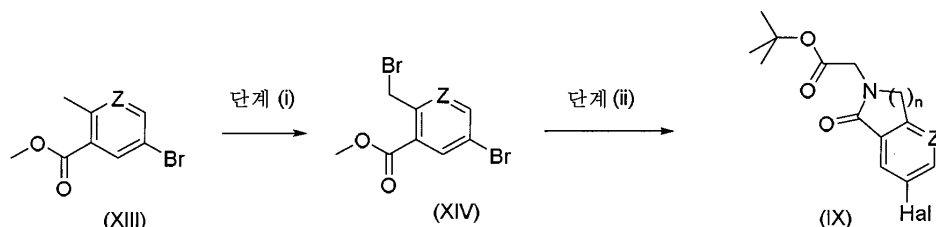
[1058]

[1059] 반응식 3의 단계 (i)은 전형적으로 상업적으로 입수가능한 화학식 (XII)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 DMF에서 적합한 알킬화제 예컨대 tert-부틸 2-브로모아세테이트와 교반

하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 감온 예를 들어 4℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 1에 나타낸다.

[1060] $n = 1$ 이고, $Y=CH$ 이고, Z 는 상기 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물이 하기 반응식 4에 따라 제조될 수 있다.

[1061] 반응식 4



[1062]

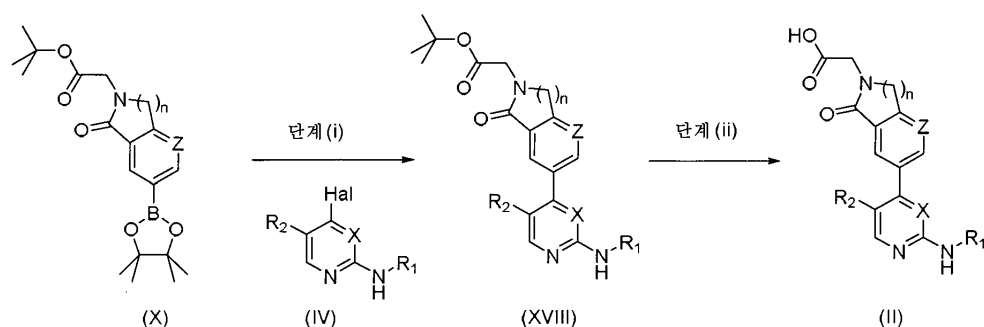
[1063] 반응식 4의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XIII)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로에탄에서 적합한 라디칼 개시제 예컨대 벤조일 퍼옥사이드 또는 아자이소부티로니트릴에 의해 적합한 브로민화제 예컨대 N-브로모숙신이미드와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 6에 나타낸다.

[1064] 반응식 4의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (XIV)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 트리메틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 톨루엔 또는 아세토니트릴에서 tert-부틸글리시네이트와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 120℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 7에 나타낸다.

[1065] 락탐 (상기에 화학식 (IX)에 의해 도시됨)을 형성하기 위한 브로민화 및 폐환은 또한 보다 진행성 중간체 화합물, 예를 들어 화학식 (IX)에서 "Hal" 기가 2-할로-피리미딘 기에 의해 대체된 중간체를 제조하는데 사용될 수 있다. 이러한 중간체를 제조하기 위한 일련의 반응의 예는 하기 제조예 225 내지 227, 401 및 402에 제공된다.

[1066] 대안적으로, n , R^1 , R^2 , X 및 Z 는 상기에 정의된 바와 같고, Y 는 CH인 화학식 (II)의 화합물이 하기 반응식 5에 따라 제조될 수 있다.

[1067] 반응식 5



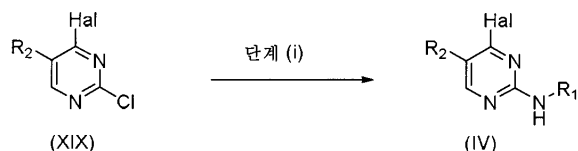
[1068]

[1069] 반응식 5의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (X)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 또는 XPhos Pd G3 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (XVI)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 내지 100℃에서 수행할 수 있다. 단계 (i) 및 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 19에 나타낸다.

[1070] 반응식 5의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (XVIII)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 디옥산, 메탄올 또는 물, 또는 그의 혼합물에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염화수소와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 20에 나타낸다.

[1071] X 는 N인 화학식 (IV)의 화합물이 하기 반응식 6에 따라 제조될 수 있다.

[1072] 반응식 6



[1073]

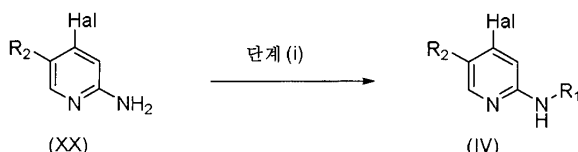
[1074] 반응식 6의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XIX)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디옥산, THF, EtOH 또는 그의 혼합물에서 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 내지 90℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 17에 나타난다.

[1075] 상기 반응식 6에 나타난 반응의 변형에서, "Hal"이 OH로 대체되고 염소 원자가 메틸술폰과닐에 의해 대체된 화학식 (XIX)의 화합물 (즉, 화합물이 4-피리미돈임)은 승온 (예를 들어 대략 130℃)에서 아민 R^1NH_2 와 반응될 수 있다. 이어서, 피리미딘 고리 상의 히드록시 기는 염소화제 예컨대 $POCl_3$ 과 반응시킴으로써 염소에 의해 대체될 수 있다. 반응의 이러한 순서는 하기 제조예 112 및 113에 예시된다.

[1076] 상기 반응식 6에 나타난 반응의 추가적 변형으로서, 팔라듐 촉매된 아미노화 반응이 (예를 들어 부흐발트 하르트비히 반응 조건 하에) 사용되어 클로로-중간체 (XIX)가 아민 (IV)으로 전환될 수 있다.

[1077] X는 CH인 화학식 (IV)의 화합물이 하기 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

[1078] 반응식 7

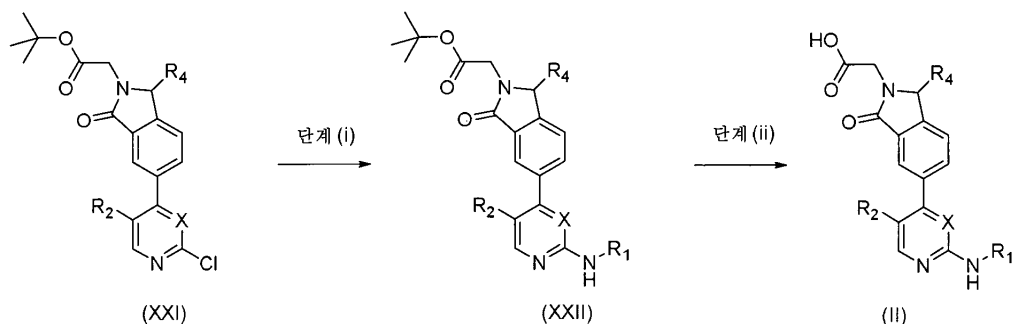


[1079]

[1080] 반응식 7의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XX)의 화합물을 적합한 환원제 예컨대 소듐 트리아세톡시보로히드라이드의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 디클로로에탄에서 적절한 케톤 $R^1=O$ 와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 감온 또는 승온 예를 들어 0℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 135에 나타난다.

[1081] R^1 , R^2 , 및 X는 상기 정의된 바와 같고, Y 및 Z는 CH이고, $n=1$ 이고, R^4 는 알킬이고, R^{4a} 는 H인 화학식 (II)의 화합물이 하기 반응식 8에 따라 제조될 수 있다.

[1082] 반응식 8



[1083]

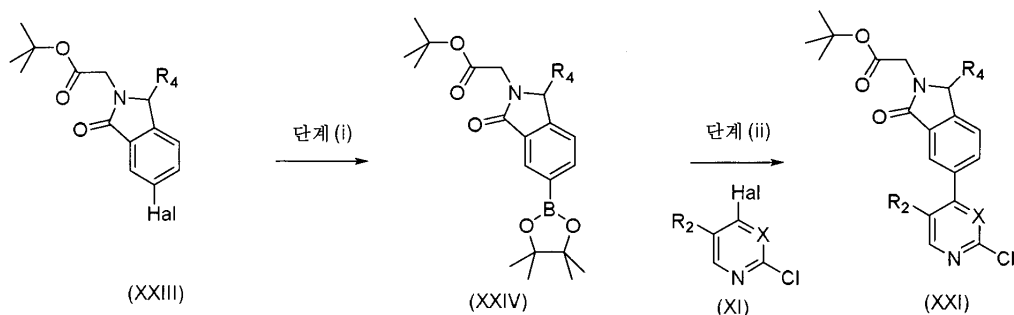
[1084] 반응식 8의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XXI)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디옥산, EtOH 또는 그의 혼합물에서 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 또는 90℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 33에 나타난다.

[1085] 반응식 1의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (XXII)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄, 에틸 아세테

이트, 디옥산, 메탄올 또는 물, 또는 그의 혼합물에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염화수소와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 5에 나타난다.

[1086] R^2 , X는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 정의된 바와 같고, Y 및 Z는 CH이고, n=1이고, R^4 는 알킬이고, R^{4a} 는 H인 화학식 (XXI)의 화합물이 하기 반응식 9에 따라 제조될 수 있다.

[1087] 반응식 9



[1088]

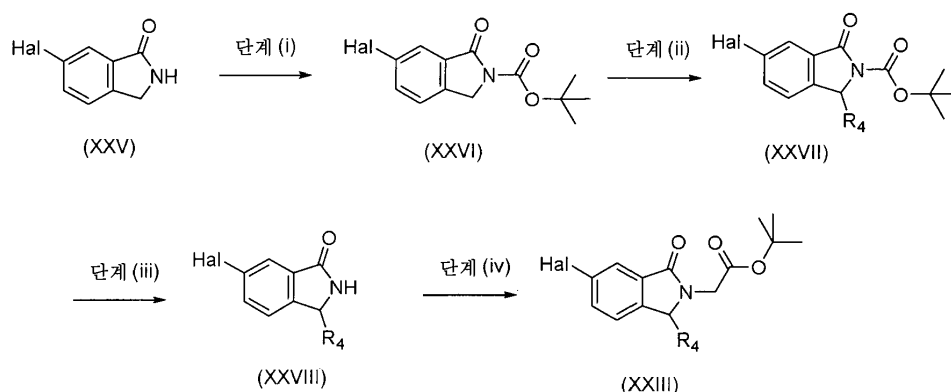
[1089] 반응식 9에서, Hal은 적합한 할로겐 이탈기, 예를 들어 Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[1090] 반응식 9의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XXIII)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 $PdCl_2(dppf)$ 착물 및 적합한 염기 예컨대 아세트산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산에서 비스(피나콜레이트)디보론과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100°C에서 수행할 수 있다.

[1091] 반응식 9의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (XXIV)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (XI)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100°C에서 수행할 수 있다. 단계 (i) 및 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 32에 나타난다.

[1092] n=1이고, Y 및 Z는 CH이고, R^4 는 알킬이고, R^{4a} 는 H인 화학식 (XXIII)의 화합물이 하기 반응식 10에 따라 제조될 수 있다.

[1093] 반응식 10



[1094]

[1095] 반응식 10에서, Hal은 적합한 할로겐 이탈기, 예를 들어 Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[1096] 반응식 10의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XXV)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 트리메틸아민 및 친핵성 촉매 예컨대 DMAP의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄에서 디-tert-부틸 디카르보네이트와 교반시키는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60°C에서 수행할 수 있다. 단계 (i)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 21에 나타난다.

[1097] 반응식 10의 단계 (ii)는 전형적으로 화학식 (XXVI)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 THF에서 적합한 기간 예컨대 1시간 동안 적합한 염기 예컨대 리튬 헥사메틸디실라지드와 교반한 다음, 적합한 알킬화제 예컨대 알킬 할라

이드, 메실레이트 또는 트리플레이트에 의해 처리하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 감온 예를 들어 -78°C 내지 0°C 에서 수행될 수 있다. 단계 (ii)에 대한 예시 절차는 본원에서 제조예 29에 나타낸다.

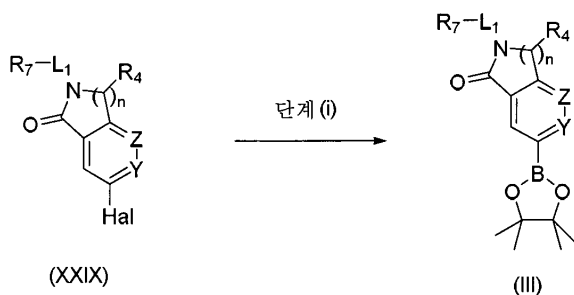
[1098] 반응식 10의 단계 (iii)은 전형적으로 화학식 (XXVII)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄 또는 디옥산에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염산과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 정상적으로 주위 온도에서 수행하지만, 또한 감온 또는 승온에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 30에 나타낸다.

[1099] 반응식 10의 단계 (iv)는 전형적으로 화학식 (XXVIII)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 디메틸포름아미드 또는 NMP에서 적합한 알킬화제 예컨대 tert-부틸 2-브로모아세테이트와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 정상적으로 주위 온도에서 수행하지만, 또한 감온 또는 승온에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 1에 나타낸다.

[1100] $n=1$ 이고, Y 및 Z는 CH이고, R^4 는 알킬이고, R^{4a} 는 H인 화학식 (XXIII)의 화합물은 또한 상기 반응식 4에서의 반응 순서의 변형에 의해 제조될 수 있지만, 여기서 반응식 4의 화합물 (XIV)의 브로모메틸기가 $\text{Alk}-\text{CH}(\text{Br})-$ 에 의해 대체된다. 이 변형의 예는 하기 제조예 347 및 348에 설명한다.

[1101] 화학식 (III)의 화합물이 하기 반응식 11에 따라 제조될 수 있다.

[1102] 반응식 11

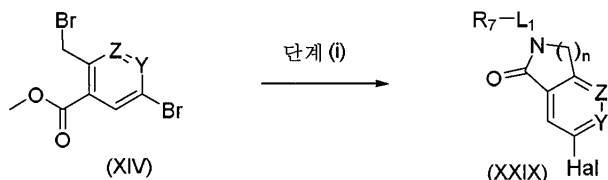


[1103]

[1104] 반응식 11의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XXIII)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 착물 또는 XPhos Pd G3 및 적합한 염기 예컨대 아세트산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산에서 비스(피나콜레이트)디보론과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80°C 또는 100°C 에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)를 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 86에 나타낸다.

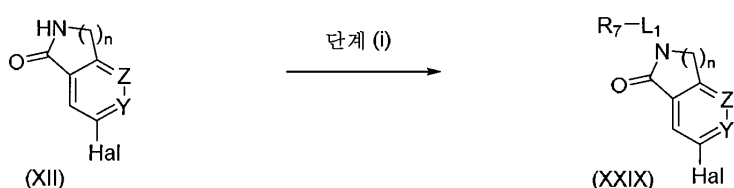
[1105] 화학식 (XXIX)의 화합물은 하기 반응식 12 또는 반응식 13에 따라 제조될 수 있으며, 여기서 R^7L 은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식에 정의된 바와 같다.

[1106] 반응식 12



[1107]

[1108] 반응식 13



[1109]

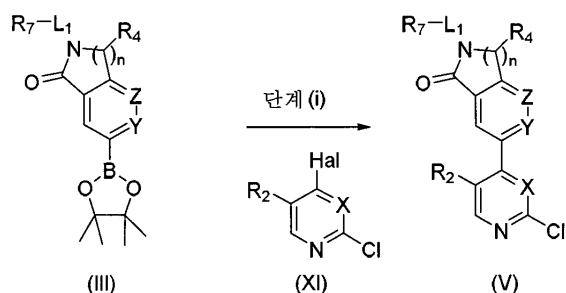
[1110] 반응식 12의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XIV)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에 적

합한 용매 예컨대 THF, 메탄올 또는 톨루엔에서 적합한 아민과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 70℃ 또는 100℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 78에 나타난다.

[1111] 반응식 13의 단계 (i)은 전형적으로 상업적으로 입수가 가능한 화학식 (XII)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 DMF에서 적합한 알킬화제와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 감온 예를 들어 4℃에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 43에 나타난다.

[1112] 화학식 (V)의 화합물은 하기 반응식 14에 따라 제조될 수 있다.

[1113] 반응식 14



[1114]

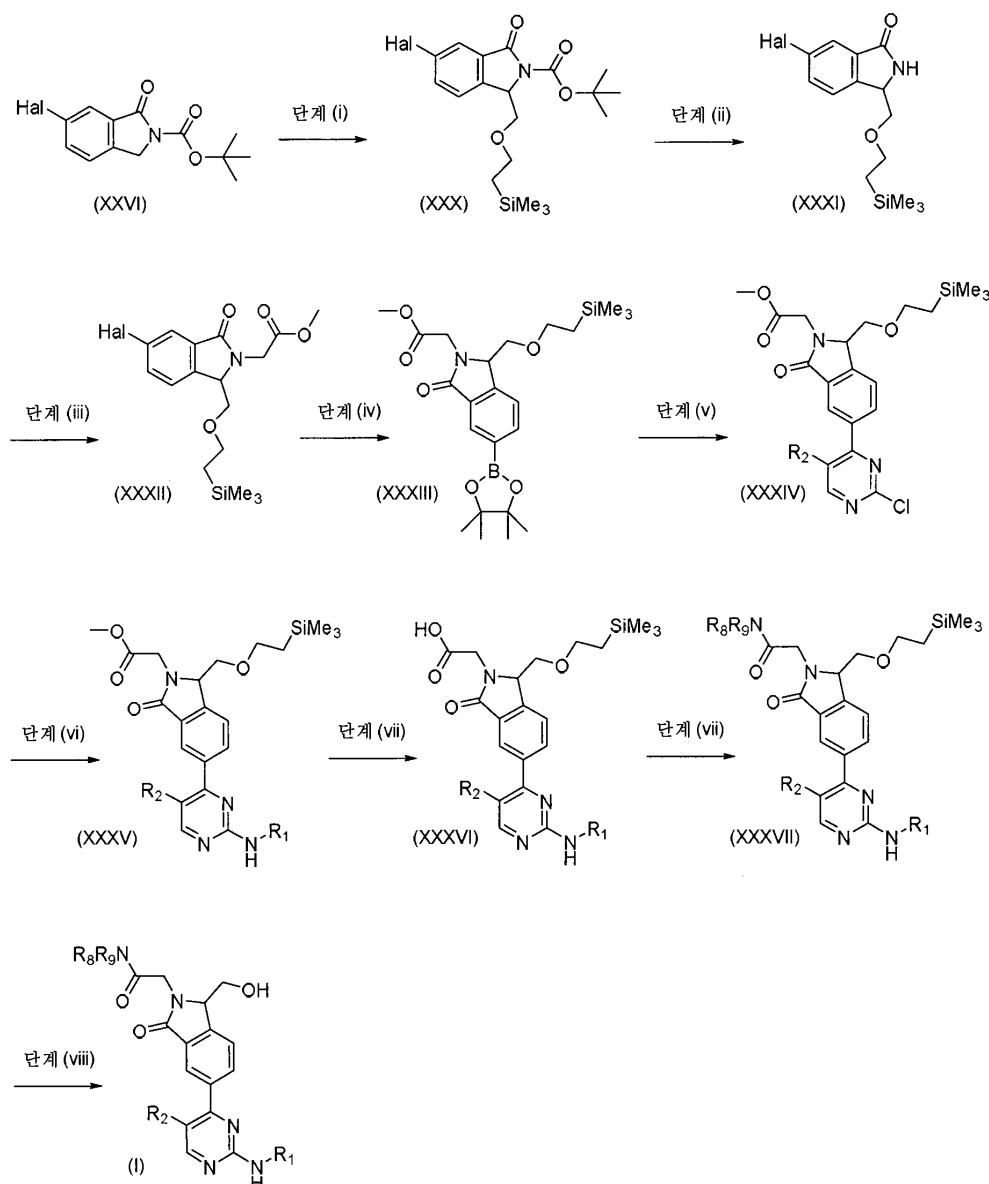
[1115] 반응식 14에서, Hal은 적합한 할로겐 이탈기, 예를 들어 Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[1116] 단계 (i) 반응식 14의 전형적으로 화학식 (III)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (XI)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100℃에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 90에 나타난다.

[1117] 공정 (b)을 위한 중간체

[1118] n=1이고, Y 및 Z는 CH이고, R⁴는 히드록시알킬이고, R^{4a}는 H인 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 하기 반응식 15에 따라 제조될 수 있다.

[1119] 반응식 15



[1120]

[1121] 반응식 15에서, Hal은 적합한 할로젠 이탈기, 예를 들어 Cl, Br 또는 I를 나타낸다.

[1122] 반응식 15의 단계 (i)은 전형적으로 화학식 (XXVI)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 THF에서 적합한 주기 예컨대 1시간 동안 적합한 염기 예컨대 리튬 헥사메틸디실라지드와 교반한 다음, 적합한 알킬화제 예컨대 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드에 의해 처리하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 감온 예를 들어 -78℃ 내지 0℃에서 또는 상이한 횟수에서 온도의 조합으로 수행될 수 있다. 단계 (i)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 22에 나타낸다.

[1123] 반응식 15의 단계 (ii) 전형적으로 화학식 (XXX)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄 또는 디옥산에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염산과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 정상적으로 주위 온도에서 수행하지만, 또한 감온 또는 승온에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 23에 나타낸다.

[1124] 반응식 15의 단계 (iii)은 전형적으로 화학식 (XXXI)의 화합물을 적합한 염기 예컨대 수소화나트륨의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 THF, 디메틸포름아미드 또는 NMP에서 적합한 알킬화제 예컨대 메틸 2-브로모아세테이트와 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 정상적으로 0℃에서 수행하지만, 또한 감온 또는 승온에서 수행할 수 있다. 단계 (iii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 24에 나타낸다.

- [1125] 반응식 15의 단계 (iv)는 전형적으로 화학식 (XXXII)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 착물 또는 XPhos Pd G3 및 적합한 염기 예컨대 아세트산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산에서 비스(피나콜레이트)디보론과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100°C에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 25에 나타난다.
- [1126] 반응식 15의 단계 (v)는 전형적으로 화학식 (XXXIII)의 화합물을 적합한 촉매 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 및 적합한 염기 예컨대 탄산칼륨의 존재 하에 불활성 분위기 하에 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 디옥산/물에서 화학식 (XI)의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 80 또는 100°C에서 수행할 수 있다. 단계 (ii)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 26에 나타난다.
- [1127] 반응식 15의 단계 (vi)는 전형적으로 화학식 (XXXIV)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디옥산, EtOH 또는 그의 혼합물에서 화학식 R^1NH_2 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 또는 90°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 27에 나타난다.
- [1128] 반응식 15의 단계 (vii)은 전형적으로 화학식 (XXXV)의 화합물을 적합한 수성 용매 혼합물 예컨대 THF-물에서 적합한 염기 예컨대 수산화리튬과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60 또는 90°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 제조예 28에 나타난다.
- [1129] 반응식 15의 단계 (viii)은 전형적으로 화학식 (XXXVI)의 화합물을 적합한 아미드 커플링제 예컨대 HATU 또는 HBTU 또는 1-프로판포스포산 무수물 및 적합한 염기 예컨대 트리에틸아민 또는 DIPEA의 존재 하에 적합한 용매 예컨대 디옥산, DMF 또는 DCM 또는 그의 혼합물에서 화학식 HNR^8R^9 의 화합물과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 주위 온도 또는 승온 예를 들어 60°C에서 수행할 수 있다. 이러한 반응의 예는 본원에서 실시예 1에 나타난다.
- [1130] 반응식 15의 단계 (ix)는 전형적으로 화학식 (XXX)의 화합물을 적합한 용매 예컨대 디클로로메탄에서 적합한 산 예컨대 트리플루오로아세트산과 교반하는 것을 포함한다. 이러한 공정은 정상적으로 주위 온도에서 수행하지만, 또한 감온 또는 승온에서 수행할 수 있다. 단계 (ix)을 위한 예시 절차는 본원에서 제조예 98에 나타난다.
- [1131] 반응식 15는 구체적으로 R^4 는 히드록시메틸인 화합물의 제조를 도시하지만, 다른 히드록시알킬 화합물이 단계 (i)에서 적절한 알킬화제를 사용하여 제조될 수 있다.
- [1132] R^4 는 히드록시에틸인 화합물이 또한 하기 실시예 601 내지 604에 기재된 방법에 의해 형성될 수 있다.
- [1133] 화학식 (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XIX) 및 (XX)의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 문헌에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 또는 하기 실시예의 실험적 절차에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 다른 화합물은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 관능기 상호전환에 의해 제조될 수 있다.
- [1134] 특정 화합물 예를 들어 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 다양한 부분입체이성질체 및/또는 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있고, 그의 제조 방법이 거울상이성질체적으로 순수한 합성 전구체를 사용할 수 있다는 것으로 인지될 것이다.
- [1135] 대안적으로 라세미 전구체가 사용될 수 있고, 이들 공정에서 생성된 부분입체이성질체의 혼합물은 부분입체이성질체 유도체를 사용하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어 비-키랄 또는 키랄 정제용 크로마토그래피 또는 분해를 사용하여 분리될 수 있다: 예를 들어 거울상이성질체적으로 순수한 산 예컨대 L-타르타르산으로 형성된 염을 결정화하거나; 또는 화합물 상에 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 보조제를 공유 결합함으로써 형성된 부분입체이성질체 유도체를 거울상이성질체 분리한 다음, 통상적인 방법 예컨대 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리함. 상기 언급한 공유 결합은 이어서 절단되어 적절한 거울상이성질체적으로 순수한 생성물을 생성한다.
- [1136] 추가 실시양태에서, 본 발명은 신규 중간체를 제공한다. 한 실시양태에서 본 발명은 화학식 (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)의 화합물에서 선택된 신규 중간체를 제공한다.
- [1137] 보호기

- [1138] 상기 기재된 반응 중 다수에서, 분자 상의 바람직하지 않은 위치에서 반응이 일어나는 것을 방지하기 위해 1개 이상의 기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 보호기의 예, 및 관능기를 보호 및 탈보호하는 방법은 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)]에서 찾아볼 수 있다. 특히 화합물은 보호된 형태로 합성될 수 있고, 보호기가 제거되어 화학식 (1)의 화합물이 생성될 수 있다.
- [1139] 히드록시 기는, 예를 들어, 에테르 (-OR) 또는 에스테르 (-OC(=O)R)으로서, 예를 들어, t-부틸 에테르; 옥사닐 (THP) 에테르; 벤질, 벤즈히드릴 (디페닐메틸) 또는 트리틸 (트리페닐메틸) 에테르; 트리메틸실릴 또는 t-부틸 디메틸실릴 에테르; 또는 아세틸 에스테르 (-OC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.
- [1140] 알데히드 또는 케톤 기는, 예를 들어 각각 아세탈 (R-CH(OR)₂) 또는 케탈 (R₂C(OR)₂)로서 보호될 수 있으며, 여기서 카르보닐 기 (>C=O)는, 예를 들어 1급 알콜로 처리된다. 알데히드 또는 케톤 기는 산의 존재 하에 잉여량의 물을 사용한 가수분해에 의해 용이하게 재생성된다.
- [1141] 아민 기는, 예를 들어, 아마이드 (-NRCO-R) 또는 카르바메이트 (-NRCO-OR)으로서, 예를 들어, 메틸 아마이드 (-NHCO-CH₃); 벤질 카르바메이트 (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz 또는 NH-Z); t-부틸 카르바메이트 (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-비페닐-2-프로필 카르바메이트 (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), 9-플루오렌릴메틸 카르바메이트 (-NH-Fmoc), 6-니트로베라트릴 카르바메이트 (-NH-Nvoc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (-NH-Teoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (-NH-Troc), 알릴 카르바메이트 (-NH-Alloc), 또는 2-(페닐술포닐)에틸 카르바메이트 (-NH-Psec)로서 보호될 수 있다.
- [1142] 예를 들어, 상기 반응식 1에서, 모이어티 R₁NH-CHR₂-C(=O)NH₂는 2개의 아미노 기를 함유하고, 제1 아미노 기 R₁NH-는 상기 정의된 바와 같은 보호기에 의하여 보호될 수 있고, 하나의 특정한 기는 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc) 기이며, 제2 아미드 NH₂가 도입된다. 아미노 기의 후속적 변형이 요구되지 않는 경우, 보호기는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 N-보호된 형태를 수득한 다음, 표준 방법 (예를 들어, Boc 기의 경우에 산으로 처리함)에 의해 탈보호하여 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 수득하기 위한 반응 순서를 통해 수행될 수 있다.
- [1143] 아민, 예컨대 시클릭 아민 및 헤테로시클릭 N-H 기를 위한 다른 보호기는 톨루엔술포닐 (토실) 및 메탄술포닐 (메실) 기, 벤질 기, 예컨대 파라-메톡시벤질 (PMB) 기 및 옥사닐 (THP) 기를 포함한다.
- [1144] 카르복실산 기는 에스테르로서 예를 들어, C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르; t-부틸 에스테르); C₁₋₇ 할로알킬 에스테르 (예를 들어, C₁₋₇ 트리할로알킬 에스테르); 트리C₁₋₇ 알킬실릴-C₁₋₇알킬 에스테르; 또는 C₅₋₂₀ 아릴-C₁₋₇ 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르; 니트로벤질 에스테르; 파라-메톡시벤질 에스테르로서 보호될 수 있다. 티올 기는, 예를 들어, 티오에테르 (-SR)로서, 예를 들어 벤질 티오에테르; 아세트아미도메틸 에테르 (-S-CH₂NHC(=O)CH₃)로서 보호될 수 있다.
- [1145] 본 발명의 화합물의 단리, 정제 및 분석
- [1146] 본 발명의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 표준 기술에 따라 단리되고 정제되며, 이러한 방법의 예는 크로마토그래피 기술, 예컨대 칼럼 크로마토그래피 (예를 들어, 플래쉬 크로마토그래피) 및 HPLC를 포함한다.
- [1147] 정제용 LC-MS
- [1148] 화합물을 정제하는 것에 있어서 특별히 유용한 하나의 기술은 크로마토그래피 칼럼에서 나타나는 정제된 화합물을 검출하는 수단으로서 질량 분광측정법을 사용하는 정제용 액체 크로마토그래피이다.
- [1149] 정제용 LC-MS는 유기 소분자 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용된 표준적이고 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)을 위한 방법은 다양하여 조 물질의 보다 우수한 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 제공할 수 있다. 정제용 구배 LC 방법의 최적화는 칼럼, 휘발성 용리액 및 조절제, 및 구배를 다양화하는 것을 포함할 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화한 다음, 화합물을 정제하는데 이를 사용하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 및 Leister W, Strauss K,

Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다. 정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하는 이러한 시스템의 예는 본 출원의 실시예 섹션에 기재된다.

[1150] 비키랄 정제용 크로마토그래피

[1151] 화합물의 HPLC 정제는 문헌 [Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution, The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007]에 기재된 방법, 및 그와 유사한 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[1152] 키랄 정제용 크로마토그래피

[1153] 키랄 고정상 (CSP)을 사용하는 정제용 분리는 거울상이성질체 혼합물의 분할에 적용되는 천연 기술이다. 동등하게, 이를 부분입체이성질체 및 비키랄 분자의 분리에 적용할 수 있다. CSP 상에서 정제용 키랄 분리를 최적화한 다음, 화합물을 정제하는데 이를 사용하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998]에 기재되어 있다.

[1154] 재결정화

[1155] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 및 그의 염의 재결정화하는 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다 - 예를 들어 문헌 [P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH]을 참조한다. 유기 반응으로부터 수득된 생성물은 반응 혼합물로부터 직접 단리되는 경우 좀처럼 순수하지 않다. 화합물 (또는 그의 염)이 고체인 경우, 이는 정제되고/거나 적합한 용매로부터 재결정화에 의해 결정화될 수 있다. 우수한 재결정화 용매는 승온에서는 적절한 양의 정제될 물질을 용해시켜야 하지만 저온에서는 소량의 물질만을 용해시켜야 한다. 이는 불순물을 저온에서 용이하게 용해시키거나 전혀 용해시키지 않아야 한다. 마지막으로, 용매는 정제된 생성물로부터 용이하게 제거되어야 한다. 이는 통상적으로 이것이 상대적으로 낮은 비점을 가지고 있음을 의미하고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정한 물질을 위한 재결정화 용매 또는 상기 정보가 이용가능하지 않은 경우에는 여러 시험 용매를 알 것이다. 우수한 수율의 정제된 물질을 수득하기 위해, 모든 불순한 물질을 용해시키기 위한 최소량의 뜨거운 용매가 사용된다. 실제로, 필요한 경우 보다 3-5% 더 많은 용매가 사용되어 용액이 포화되지 않는다. 불순한 화합물이 용매 중에 불용성인 불순물을 함유하는 경우에, 이를 여과에 의해 제거한 다음, 용액이 결정화되도록 할 수 있다. 추가로, 불순한 화합물이 화합물에 고유한 것이 아닌 미량의 착색 물질을 함유하는 경우에, 이는 소량의 탈색제, 예를 들어 활성탄을 뜨거운 용액에 첨가하고, 이를 여과한 다음, 이것이 결정화되도록 함으로써 제거될 수 있다. 통상적으로, 결정화는 용액의 냉각시에 자발적으로 발생한다. 이것이 아닌 경우, 결정화는 용액을 실온 미만으로 냉각시키거나 순수한 물질의 단결정 (시드 결정)을 첨가함으로써 유도될 수 있다. 재결정화가 또한 수행될 수 있고/거나 수율이 항-용매 또는 공-용매의 사용에 의해 최적화될 수 있다. 이러한 경우에, 화합물을 승온에서 적합한 용매 중에서 용해시키고, 여과한 다음, 요구되는 화합물이 이 중에서 저용해도를 갖는 추가의 용매를 첨가하여 결정화를 보조한다. 이어서, 결정을 전형적으로 진공 여과를 사용하여 단리하고, 세척한 다음, 예를 들어 오븐에서 또는 데시케이션을 통해 건조시킨다.

[1156] 정제의 기타 방법

[1157] 정제 방법의 다른 예는, 예를 들어 콜드 핑거를 사용하는 진공 하의 가열 단계를 포함하는 승화, 및 용융물로부터의 결정화 (문헌 [Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001])를 포함한다.

[1158] 분석

[1159] 본 발명의 화합물은 분석될 수 있고, 그의 구조는 표준 방법, 예를 들어 분광학적 방법 예컨대 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법 (LC-MS) 및 핵 자기 공명 분광분석법 (NMR)에 의해 결정될 수 있다. 사용될 수 있는 LC-MS 시스템은 본 출원의 실시예 섹션에 기재되어 있다.

[1160] 생물학적 특성

[1161] 본 발명의 화합물이 의약 또는 요법에 유용할 것으로 예상된다.

- [1162] 본 발명의 화합물, 그의 하위군 및 실시예는 ERK1/2의 억제제이며, ERK1/2는 역할을 수행하는 본원에 기재된 질환 상태 또는 병태, 예를 들어 하기 논의된 질환 및 상태 및 상기 "발명의 배경" 섹션에 기재된 질환 및 상태를 예방 또는 치료하는데 유용할 것이다. 또한 본 발명의 화합물, 및 그의 하위군은, ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태, 예를 들어 MAPK 경로의 상류 성분 (예컨대 RAS, K-RAS, NRAS 및 RAF) 내에 활성화 돌연변이의 결과로서 ERK1/2 활성이 요구되거나 상향조절된 질환 또는 상태 예컨대 암을 예방 또는 치료하는데 유용할 것이다.
- [1163] 질환 상태 또는 병태 예컨대 암의 방지 또는 예방 또는 치료에 대한 지칭은 그의 범주 내에서 질환 또는 상태의 발생을 완화시키거나 또는 감소시키는 것을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물은 암의 발생을 완화시키거나 감소시키는데 유용할 것으로 예상된다.
- [1164] 따라서, 본 발명의 추가 실시양태 (실시양태 3.1 내지 3.7)에서, 다음이 제공된다:
- [1165] 3.1 의약에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1166] 3.2 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1167] 3.3 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1168] 3.4 대상체 (예를 들어 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는, 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법.
- [1169] 3.5 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1170] 3.6 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1171] 3.7 대상체 (예를 들어 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는, 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [1172] 보다 상세하게는, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 및 그의 하위군은 ERK1/2의 억제제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 ERK1 또는 ERK2에 대하여, 및 특히 ERK1/2에 대하여 억제 효력을 갖는다.
- [1173] 본 발명의 특정한 화합물은 0.1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 것들이다.
- [1174] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 ERK 억제제 화합물은 ERK1/2에 결합하고 ERK1/2에 대한 효력을 나타낼 수 있다. 한 실시양태에서 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 억제제 화합물은 다른 키나제 패밀리 구성원 에 대해 ERK1/2에 대한 선택성을 나타내고, 키나제 패밀리 구성원 중 다른 것에 결합하고/거나 그의 억제를 나타내기 보다는 ERK1 및/또는 ERK2를 결합하고/거나 그의 억제를 나타내는 것이 가능할 수 있다.
- [1175] 세포 신호전달의 제어에서의 ERK1/2 기능은, 또한 세포 축적과 연관된 장애 (예를 들어, 암, 자가면역 장애, 염증 및 재협착), 과도한 아포토시스가 세포 손실을 발생시키는 장애 (예를 들어, 졸중, 심부전, 신경변성, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, AIDS, 허혈 (졸중, 심근경색) 및 골다공증을 포함하는 다수의 질환에 연루되거나 또는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증 (MS)의 치료에 연루되어 왔다.
- [1176] 실시양태 3.2 내지 3.7 중 어느 하나에서 지칭된 ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태는 상기 질환 및 장애 중 어느 하나 이상일 수 있다.
- [1177] 따라서, 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 본 발명의 화합물이 다른 병태, 예컨대 염증, 간염, 폐양성 결장염, 위염, 자가면역, 염증, 재협착, 졸중, 심부전, 신경변성 병태, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근긴장성 이영양증, 및 근위축성 측삭 경화증, AIDS, 허혈, 예컨대 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 뇌 허혈, 뇌 허혈/재관류 (I/R) 손상, 급성 및 만성 CNS 손상 허혈, 졸중 또는 심근경색, 근골격계의 변성 질환, 예컨대 골다공증, 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증 (MS) 및 제I형 당뇨병, 및 프로그램화된 세포 사멸의 제어 손실로부터 유발된 안질환, 예컨대 망막 변성의 치료에 유용할 수 있다는 것이 또한 예상된다.
- [1178] ERK1/2에 대한 그의 친화도의 결과로서, 본 발명의 화합물은 세포 신호전달을 제어하는 수단을 제공함에 있어

유용할 것이다. 따라서, 화합물이 증식성 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하는데 유용하다는 것을 증명할 수 있는 것으로 예상된다.

- [1179] 따라서, 추가 실시양태 (실시양태 3.8 내지 3.13)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- [1180] 3.8 증식성 장애 예컨대 암을 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1181] 3.9 증식성 장애 예컨대 암을 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1182] 3.10 대상체 (예를 들어 증식성 장애 예컨대 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 증식성 장애 예컨대 암을 예방 또는 치료하는 방법.
- [1183] 3.11 증식성 장애 예컨대 암의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1184] 3.12 증식성 장애 예컨대 암의 발생을 완화 또는 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1185] 3.13 대상체 (예를 들어 증식성 장애 예컨대 암의 발생을 완화 또는 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 증식성 장애 예컨대 암의 발생을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [1186] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13에 따라 치료 (또는 억제)될 수 있는 암 (및 그의 양성 대응물)의 예는 상피 기원의 종양 (선암종, 편평세포 암종, 이행 세포 암종 및 다른 암종을 비롯한 다양한 유형의 선종 및 암종), 예컨대 방광 및 요로, 유방, 위장관 (식도, 위 (위장), 장, 결장, 직장 및 항문 포함), 간 (간세포성 암종), 담낭 및 담도계, 외분비 췌장, 신장, 폐 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 기관지폐포 암종 및 중피종), 두경부 (예를 들어, 설, 협강, 후두, 인두, 비인두, 편도, 타액선, 비강 및 부비동의 암), 난소, 난관, 복막, 질, 외음부, 음경, 자궁경부, 자궁근종, 자궁내막, 갑상선 (예를 들어, 갑상선 여포성 암종), 부신, 전립선, 피부 및 부속기 (예를 들어, 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 각화극세포종, 이형성 모반)의 암종; 림프계의 혈액 악성종양 및 관련 병태 (예를 들어, 급성 림프구성 백혈병 [ALL], 만성 림프구성 백혈병 [CLL], B-세포 림프종, 예컨대 미만성 대 B-세포 림프종 [DLBCL], 여포성 림프종, 버킷 림프종, 외투 세포 림프종, T-세포 림프종 및 백혈병, 자연 킬러 [NK] 세포 림프종, 호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병, 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증, 형질세포종, 다발성 골수종 및 이식후 림프증식성 장애), 및 골수계의 혈액 악성종양 및 관련 병태 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병 [AML], 만성 골수성 백혈병 [CML], 만성 골수단핵구성 백혈병 [CMML], 과다호산구 증후군, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증, 골수증식성 증후군, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병)를 포함하는 혈액 악성종양 (즉, 백혈병, 림프종) 및 전암성 혈액 장애 및 경계성 악성종양의 장애; 중간엽 기원의 종양, 예를 들어 연부 조직, 골 또는 연골의 육종, 예컨대 골육종, 섬유육종, 연골육종, 횡문근육종, 평활근육종, 지방육종, 혈관육종, 카포시 육종, 유잉 육종, 활막 육종, 상피양 육종, 위장 기질 종양, 양성 및 악성 조직구종, 및 융기성 피부섬유육종; 멜라닌세포 종양 (예를 들어 악성 흑색종 또는 포도막 흑색종), 말초 및 두개 신경의 종양, 말초 신경모세포 종양 (예를 들어 신경모세포종), CNS의 배아성 종양, 부신경절종을 비롯한 신경 능선 세포-유도 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양 (예를 들어, 성상세포종, 신경교종 및 교모세포종, 수막종, 상의세포종, 송과체 종양 및 슈반세포종); 내분비 종양 (예를 들어, 뇌하수체 종양, 부신 종양, 도세포 종양, 부갑상선 종양, 카르시노이드 종양 및 갑상선의 수질 암종); 안구 및 부속기 종양 (예를 들어, 망막모세포종); 배세포 및 영양막 종양 (예를 들어, 기형종, 정상피종, 미분화배세포종, 포상기태 및 융모막암종); 소아과 및 배아성 종양 (예를 들어, 수모세포종, 신경모세포종, 윌름스 종양 및 원시 신경외배엽 종양); 또는 선천성 증후군 또는 다르게는 환자가 악성종양에 감수성이 되게 하는 증후군 (예를 들어, 색소성 건피증)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. [상기 실시양태 3.8에서 3.13에 따라] 치료 (또는 억제)될 수 있는 암 (및 그의 양성 대응물)의 추가의 예는 교환 및 뇌의 종양 (예를 들어 신경종)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1187] 따라서, 비정상적 세포 성장 (즉, 비제어되고/거나 신속한 세포 성장)을 포함하는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 상태는 한 실시양태에서 암이다.

- [1188] 한 실시양태에서 혈액 악성종양은 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서 혈액 악성종양은 림프종이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 백혈병, 예컨대 급성 또는 만성 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 또는 만성 골수성 백혈병 (CML)의 예방 또는 치료에서 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 림프종, 예컨대 급성 또는 만성 림프종 특히 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 미만성 대 B-세포 림프종의 예방 또는 치료에서 사용된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 급성 골수성 백혈병 (AML) 또는 급성 림프구성 백혈병 (ALL)의 예방 또는 치료에서 사용된다. 한 실시양태에서, 암은 AML이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 CLL이다.
- [1189] 다수의 질환은 지속적이고 탈조절되는 혈관신생을 특징으로 한다. 만성 증식성 질환은 종종 심한 혈관신생을 동반하며, 이는 염증성 및/또는 증식성 상태에 기여하거나 이를 유지할 수 있거나, 또는 혈관의 침습성 증식을 통한 조직 파괴를 초래한다. 종양 성장 및 전이는 혈관신생-의존성인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 따라서 종양 혈관신생의 개시를 방지하고 방해하는데 유용할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 전이 및 전이성 암의 치료에 유용할 수 있다.
- [1190] 전이 또는 전이성 질환은 하나의 기관 또는 일부분에서 또 다른 비-인접 기관 또는 일부분으로의 질환의 확장이다. 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 암은 원발성 종양 (즉, 기원 부위에서의 암 세포), 국부 침습 (국부 영역에서 정상 조직 주위에 침투 및 침윤하는 암 세포), 및 전이성 (또는 속발성) 종양, 즉 혈류를 통하거나 (혈액원성 확장) 또는 림프를 통해 또는 체강을 가로질러 (경체강) 체내 다른 부위 및 조직으로 순환하는 악성 세포로부터 형성된 종양을 포함한다.
- [1191] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13에서, 특정한 암은 간세포성 암종, 흑색종, 식도, 신장, 결장, 결장직장, 폐 예를 들어 중피종 또는 폐 선암종, 유방, 방광, 위장, 난소 및 전립선암을 포함한다.
- [1192] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13에서, 암의 또 다른 하위세트는 신장암, 흑색종, 결장암, 폐암, 유방암, 난소암 및 전립선암으로 이루어진다.
- [1193] 암의 또 다른 하위세트는 췌장암으로 이루어진다.
- [1194] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13 내에서 암의 또 다른 하위세트는 백혈병, 예컨대 급성 및 만성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)으로 이루어진다.
- [1195] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13 내에서 암의 추가의 하위세트는 악성 복막 중피종 또는 악성 흉막 중피종을 포함하는 중피종으로 이루어진다.
- [1196] 특정 암은 특정한 약물로의 치료에 내성을 갖는다. 이는 종양의 유형에 기인할 수 있거나 (가장 통상적인 상피 악성종양은 본래 화학요법저항성을 가짐), 또는 저항성은 질환 진행에 따라 또는 치료의 결과로서 자발적으로 발생할 수 있다. 이와 관련하여, 중피종에 대한 언급은 토포이소머라제 독성물질, 알킬화제, 항류블린, 항폴레이트제, 백금 화합물 및 방사선 요법에 대한 저항성을 갖는 중피종, 특히 시스플라틴-저항성 중피종을 포함한다. 유사하게, 다발성 골수종에 대한 언급은 보르테조미드-감수성 다발성 골수종 또는 불응성 다발성 골수종을 포함하고, 만성 골수성 백혈병에 대한 언급은 이미티닙-감수성 만성 골수성 백혈병 및 불응성 만성 골수성 백혈병을 포함한다. 이와 관련하여, 전립선암에 대한 지칭은 항-안드로겐 요법에 대한 내성을 갖는 전립선암, 특히 아비라테론 또는 엔잘루타미드, 또는 거세-저항성 전립선암을 포함한다. 흑색종에 대한 지칭은 BRAF 및/또는 MEK 억제제에 의한 치료에 내성이 있는 흑색종을 포함한다.
- [1197] 암은 ERK1 또는 ERK2 또는 가장 특히 ERK1/2의 억제에 감수성인 암일 수 있다.
- [1198] 본 발명의 화합물, 및 특히 ERK1/2 억제 효력을 갖는 이들 화합물이 상승된 Ras, BRAF 및/또는 MEK 신호전달의 존재와 연관되거나 또는 이를 특징으로 하는 유형의 암의 치료 또는 예방에 특히 유용할 것으로 예상된다.
- [1199] Ras, BRAF 또는 MEK 신호전달의 상승된 수준은 많은 암에서 발견되고, 불량한 예후와 연관된다. 또한, Ras, BRAF 또는 MEK 돌연변이를 활성화시키는 암은 또한 ERK1/2 억제제에 감수성일 수 있다. Ras, BRAF 또는 MEK 신호전달의 상승된 수준 및 Ras, BRAF 또는 MEK에서의 돌연변이는 본원에 약술된 기술에 의해 확인될 수 있다. 특정한 암이 ERK1/2 억제에 감수성인 것인지는, "진단 방법"으로 제목을 붙인 섹션에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [1200] 상기 실시양태 3.8 내지 3.13 내의 암의 추가의 하위세트는 NRas 흑색종 및 NRas AML로 이루어진다.
- [1201] 실시양태 3.8 내지 3.13 내의 암의 또 다른 하위세트는 KRas 폐암, KRas 췌장암 및 KRas 결장직장암 (CRC)으로

이루어진다.

- [1202] 암의 또 다른 하위세트는 BRAF 결장직장암 (CRC), BRAF 폐암 및 BRAF 흑색종으로 이루어진다.
- [1203] 추가 실시양태 (실시양태 3.14 내지 3.19)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- [1204] 3.14 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1205] 3.15 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1206] 3.16 대상체 (예를 들어 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법.
- [1207] 3.17 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1208] 3.18 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키는 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1209] 3.19 대상체 (예를 들어 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태의 발생의 완화 또는 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 돌연변이체 Ras, 돌연변이체 BRAF 또는 돌연변이체 MEK를 갖는 질환 또는 상태의 발생을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [1210] 3.19A NRas 흑색종 및 NRA AML로부터 선택된 암의 치료 (또는 그의 발생의 감소)에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1211] 3.19B KRas 폐암, KRas 췌장암 및 KRas 결장직장암 (CRC)으로부터 선택된 암의 치료 (또는 그의 발생의 감소)에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1212] 3.19C BRAF 결장직장암 (CRC), BRAF 폐암 및 BRAF 흑색종으로부터 선택된 암의 치료 (또는 그의 발생의 감소)에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1213] 3.19D BRAF 흑색종인 암의 치료 (또는 그의 발생의 감소)에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1214] 3.19E 실시양태 3.19A에서 3.19D 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 암을 예방 또는 치료하는 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1215] 3.19F 대상체 (예를 들어 포유동물 대상체 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 실시양태 3.19A에서 3.19D 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 암을 치료하는 (또는 그의 발생을 감소시키는) 방법.
- [1216] 추가 실시양태 (실시양태 3.20 내지 3.25)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- [1217] 3.20 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 치료에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1218] 3.21 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1219] 3.22 대상체 (예를 들어 본원에 기재된 질환 또는 상태를 치료, 특히 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서, 본원에 기재된 질환 또는 상태, 특히 암을 예방 또는 치료하는 방법.
- [1220] 3.33 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.

- [1221] 3.34 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 발생을 완화 또는 감소시키는 의학의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1222] 3.35 대상체 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 발생의 완화 또는 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 발생을 완화 또는 감소시키는 방법.
- [1223] 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 또한 종양 성장, 발병기전, 화학요법에 대해 세포를 감작화함으로써 화학- 및 방사선-요법에 대한 내성의 치료에 및 항-전이성 작용제로서 유용할 수 있다.
- [1224] 모든 유형의 치료 항암 개입은 표적 종양 세포에 가해진 자극을 반드시 증가시킨다. 이러한 스트레스의 유해 효과를 완화시킴에 있어, ERK1/2는 암 약물 및 치료 요법의 효과를 저항하는 것에 직접적으로 관여한다. 따라서, ERK1/2의 억제제는 (i) 악성 세포를 항암 약물 및/또는 치료에 감작화시키는 것; (ii) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성 발생을 완화 또는 감소시키는 것; (iii) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성을 역전시키는 것; (iv) 항암 약물 및/또는 치료의 활성을 강력하게 하는 것; (v) 항암 약물 및/또는 치료에 대한 내성의 개시를 지연시키거나 방지하는 것에 대한 잠재성을 갖는 화학요법제의 부류를 나타낸다.
- [1225] ERK1/2의 그의 억제의 결과로서, 화합물은 세포 신호전달을 제어하는 수단을 제공하는데 유용할 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 다른 상태 예컨대 염증성 장애 예컨대 간염, 췌장성 결장염, 및 위염; 신경변성 상태 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근긴장성 이영양증, 및 근위축성 측삭 경화증; AIDS, 허혈 예컨대 재협착, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 뇌 허혈, 뇌 허혈/재관류 (I/R) 손상, 급성 및 만성 CNS 손상 허혈, 졸중 또는 심근경색; 근골격계의 변성 질환 예컨대 골다공증; 자가면역 질환 예컨대 다발성 경화증 (MS) 및 제1형 당뇨병, 및 안질환 예컨대 망막 변성을 치료하는데 유용할 수 있다는 것이 예상된다.
- [1226] ERK1/2의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 친화도는 본원 실시예에 기재된 생물학적 및 생물물리학적 검정을 사용하여 측정될 수 있고, 주어진 화합물에 의해 나타나는 억제의 수준은 IC₅₀ 값의 관점에서 정의될 수 있다. 본 발명의 특정한 화합물은 1 μM 미만, 보다 특히 0.1 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물이다.
- [1227] 본 발명의 추가 실시양태 (실시양태 3.36)에서, 실시양태 같은 3.2 내지 3.35 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 질환 또는 상태는 ERK1/2에 의해 매개된 것이고, 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나의 화합물은 ERK1 또는 ERK2에 대한 적어도 1개의 검정 (예를 들어 효소 활성 검정)에서 10 μM 미만의 IC₅₀을 갖는 ERK1/2의 억제제이다. ERK1/2에 의해 매개된 질환 또는 상태는 예를 들어 Ras, BRAF 또는 MEK의 돌연변이를 특징으로 하는 암일 수 있다.
- [1228] 진단 방법
- [1229] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 투여 전에, 대상체 (예를 들어 환자)를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 질환 또는 상태가 ERK1/2의 억제를 나타내는 화합물로의 치료에 감수성인지를 결정할 수 있다. 용어 '환자'는 인간 및 수의학적 환자를 포함한다.
- [1230] 예를 들어, 환자로부터 채취한 생물학적 샘플을 분석하여, 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 상태 또는 질환, 예컨대 암이 ERK1/2 신호전달의 수준의 상향조절 또는 정상 ERK1/2 기능으로의 경로의 감작화 또는 ERK1/2 활성화의 생화학적 경로 하류의 상향조절을 유발하는 유전적 이상 또는 비정상적 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지를 결정할 수 있다.
- [1231] ERK1/2 경로의 활성화 또는 감작을 일으키는 이러한 이상의 예는 배경기술 섹션에서 논의된 바와 같이, Ras 이소형 예컨대 KRAS 또는 BRAF에서의 활성화 돌연변이를 포함한다.
- [1232] Ras의 돌연변이는 흑색종, 결장직장암, 비소세포 폐암, 및 췌장암, 전립선암, 갑상선암, 요로암 및 상기도암을 포함하나 이제 제한되지는 않는 세포주 및 원발성 종양에서 검출되었다 (Cancer Res. 2012; 72: 2457-2467).
- [1233] 용어 상향조절은 유전자 증폭 (즉, 다수의 유전자 카피), 세포유전 이상 및 전사 효과에 의해 증가된 발현, 또는 ERK1/2의 활성화를 통해 증가된 신호전달을 비롯한 상승된 발현 또는 과다발현을 포함한다. 따라서, 환자는 ERK1/2의 상향-조절의 특징적인 마커를 검출하는 진단 시험에 적용될 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 마커에 의해 본 발명자들은 예를 들어 Ras (예를 들어 KRAS) 또는 BRAF의 돌연변이의 존재를 확인하는 DNA

조성의 측정을 비롯한 유전자 마커를 포함한다. 용어 마커는 또한 단백질 수준, 단백질 상태 및 상기 언급한 단백질의 mRNA 수준을 비롯한 ERK1/2의 상향조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다. 유전자 증폭은 7개 초과와 카피 포함할 뿐만 아니라, 2 내지 7개의 카피를 수득한다.

- [1234] KRAS 및 BRAF 돌연변이를 검출하기 위한 진단 검정은 문헌 [de Castro et al. Br. J. Cancer. 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, "A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens."; 및 Gonzalez et al., Br J Dermatol. 2013, Apr;168(4): 700-7. doi: 10.1111/bjd.12248, "BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel"] 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.
- [1235] BRAF 돌연변이에 대한 다수의 진단 시험은 FDA에 의해 승인되었고, 시험의 세부사항은 FDA 웹사이트에서 확인될 수 있다. 이러한 진단 시험의 예는 코바스(cobas) 4800 BRAF V600 돌연변이 시험, 로슈(Roche)의 베무라페닙 생성물에 대한 동반 검정, 및 THx1D BRAF 시험, 타핀라(Tafinlar) (다브라페닙) 및 메키니스트(Mekinist) (트라메티닙) 생성물에 대한 동반 시험이다.
- [1236] 진단 시험 및 스크린은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플 (유출된 종양 세포의 단리물 및 농축물), 뇌척수액, 혈장, 혈청, 타액, 대변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉막액, 복막액, 협측 도말, 피부 생검 또는 소변으로부터 선택된 생물학적 샘플 (즉, 신체 조직 또는 체액)에 대해 수행된다.
- [1237] 단백질의 세포유전 이상, 유전적 증폭, 돌연변이 및 상향조절의 확인 및 분석 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 대부분의 유전적 변이체에 대한 임상 시험은 표준 방법 예컨대 대립유전자-특이적 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 역-트랜스크립타제 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR), 종래 생어 (Sanger) 또는 차세대 서열분석 방법에 의한 DNA 서열 분석, 생어 디텍트 서열분석, 파이로시퀀싱, 멀티플렉스 라이게이션-의존성 프로브 증폭 (MLPA), 또는 ARMS PCR을 포함하나 이에 제한되지 않을 수 있다. 유전자 카피 수 및 구조적 유전자 변이에 대한 임상 시험은 표준 방법 예컨대 RNA 서열분석 (RNAseq), 나노스트링 혼성화 인접 RNA 엔카운터 검정, 또는 계내 혼성화 예컨대 형광 계내 혼성화 (FISH)를 포함하나 이에 제한되지 않을 수 있다. 더 새롭게, 차세대 서열분석 (NGS) 기술, 예컨대 대량으로 평행한 서열분석이 전체 엑솜 서열분석 또는 전체 게놈 서열분석을 가능하게 한다.
- [1238] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성한 후 PCR로 cDNA를 증폭시켜 평가된다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택 및 증폭 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods 및 applications, Academic Press, San Diego]에 기재된 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기술을 포함하는 반응 및 조작은 또한 문헌 [Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재된 바와 같이 수행된다. 대안적으로, 상업적으로 입수가 가능한 RT-PCR용 키트 (예를 들어 로슈 몰레큘라 바이오케미칼스(Roche Molecular Biochemicals))를 사용할 수 있거나, 또는 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864 및 6,218,529 (이들은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 방법론을 사용할 수 있다. mRNA 발현을 평가하기 위한 계내 혼성화 기술의 예는 형광 계내 혼성화 (FISH)이다 (문헌 [Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649] 참조).
- [1239] 일반적으로, 계내 혼성화는, 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석하려는 조직의 고정; (2) 표적 핵산의 접근성을 증가시키고, 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플의 예비혼성화 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내 핵산에 대한 핵산의 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 핵산 단편을 제거하기 위한 후-혼성화 세척; 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 이러한 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로, 예를 들어 방사성 동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 특정한 프로브는 충분히 긴, 예를 들어 약 50, 100 또는 200개 뉴클레오티드 내지 약 1000개 이상의 뉴클레오티드이어서, 엄격한 조건 하에 표적 핵산(들)과의 특이적 혼성화를 가능하게 한다. FISH를 수행하기 위한 표준 방법은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.
- [1240] 유전자 발현을 프로파일링하는 방법은 문헌 [DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3]에 기재되어 있다. 간략하게, 프로토콜은 하기와 같다: (dT)24 올리고머를 사용하여 제1-가닥 cDNA 합성을 프라이밍한 다음, 랜덤 욱

량체 프라이머에 의해 제2 가닥 cDNA를 합성하여, 전체 RNA로부터 예를 들어 폴리아데닐화 mRNA로부터 이중-가닥 cDNA가 합성된다. 이중-가닥 cDNA는 비오틴화 리보뉴클레오타이드를 사용하는 시험관내 cRNA 전사를 위한 주형으로서 사용된다. cRNA는 아피메트릭스(Affymetrix) (미국 캘리포니아주 산타 클라라)에 의해 기재된 프로토콜에 따라 화학적으로 단편화된다음, 인간 게놈 어레이 상에서 또는 유전자-특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브에 대해서 밤새 혼성화된다. 대안적으로, 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP) 어레이, 일종의 DNA 마이크로어레이는 집단 내에 다형성을 검출하는데 사용될 수 있다.

[1241] 대안적으로, mRNA로부터 발현된 단백질 산물은 중앙 샘플의 면역조직화학 또는 면역형광학, 마이크로타이터 플레이트를 갖는 고체 상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유동 세포 측정법 및 특이적 단백질 검출에 대해 관련 기술분야에 공지된 다른 방법에 의해 검정될 수 있다. 검출 방법은 부위 특이적 항체를 사용하는 것을 포함할 것이다. 통상의 기술자는 ERK1/2의 상향조절의 검출, ERK1/2 변이체 또는 돌연변이체의 검출, 또는 11q22 증폭의 검출을 위한 모든 이러한 널리 공지된 기술이 본 경우에 적용될 수 있음을 인식할 것이다.

[1242] 단백질 예컨대 ERK1/2의 비정상적 수준은 표준 단백질 검정, 예를 들어, 본원에 기재된 이들 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 상승된 수준 또는 과다발현은 또한 단백질 수준을 검정, 예컨대 케미콘 인터내셔널(Chemicon International)로부터의 것으로 측정함으로써 조직 샘플, 예를 들어 중앙 조직에서 검출될 수 있었다. 관심 단백질은 샘플 용해물로부터 면역침전될 것이며, 그의 수준이 측정된다. 검정 방법은 또한 마커의 사용을 포함한다.

[1243] ERK 과다발현은 중앙 생검에 의해 결정될 수 있다. 유전자 카피 변화를 평가하는 방법은 통상적으로 세포유전 실험실에서 사용된 기술 예컨대 비정상적 카피 수를 검출하는 MLPA (멀티플렉스 라이게이션-의존성 증폭) 멀티플렉스 PCR 방법, 또는 유전자 증폭, 획득 및 결실을 검출할 수 있는 다른 PCR 기술을 포함한다.

[1244] 기능의 검정이 또한 적절한 경우에, 예를 들어 암 환자의 순환 백혈병 세포의 측정에 사용되어, 억제제에 의한 켈린지 대한 반응을 평가할 수 있다.

[1245] 따라서, 이러한 모든 기술은 또한 본 발명의 화합물에 의한 치료에 특히 적합한 종양을 확인하는데 사용될 수 있다.

[1246] 따라서, 추가 실시양태 (실시양태 4.1 내지 4.9)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:

[1247] 4.1 ERK1/2의 억제를 나타내는 화합물 (즉, ERK1/2 억제제)에 의한 치료에 감수성일 것인 질환 또는 상태를 앓거나 이를 앓을 위험성이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 (또는 그의 발생의 완화 또는 감소에 사용하기 위한) 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.

[1248] 4.2 ERK1/2의 억제를 나타내는 화합물 (즉, ERK1/2 억제제)에 의한 치료에 감수성일 것인 질환 또는 상태를 앓거나 이를 앓을 위험성이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 (또는 그의 발생의 완화 또는 감소에 사용하기 위한) 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

[1249] 4.3 대상체에게 치료 유효량의 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, ERK1/2의 억제를 나타내는 화합물 (즉, ERK1/2 억제제)에 의한 치료에 감수성일 것인 질환 또는 상태를 앓거나 이를 앓을 위험성이 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태를 치료 또는 예방하는 (또는 그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한) 방법.

[1250] 본 발명의 또 다른 측면은 ERK1/2 신호전달 경로 (예를 들어 Ras, BRAF 또는 MEK)에서 과다발현 또는 활성화 돌연변이를 갖는 하위-집단으로부터 선택된 환자에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 포함한다. 따라서, 추가 실시양태에서, 본 발명은 다음을 제공한다:

[1251] 4.4 ERK1/2 신호전달 경로, 예를 들어 Ras (예를 들어 KRAS), BRAF 또는 MEK에서 과다발현 또는 활성화 돌연변이를 갖는 하위-집단으로부터 선택된 환자에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 (또는 그의 발생의 완화 또는 감소에 사용하기 위한) 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.

[1252] 4.5 ERK1/2 신호전달 경로 Ras (예를 들어 KRAS), BRAF 또는 MEK에서 과다발현 또는 활성화 돌연변이를 갖는 하위-집단으로부터 선택된 환자에서 암의 치료 또는 예방을 위한 (그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하는)

의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.

- [1253] 4.6 ERK1/2 신호전달 경로 Ras (예를 들어 KRAS), BRAF 또는 MEK에서 과다발현 또는 활성화 돌연변이 하위-집단으로부터 선택된 환자에서 암의 치료 또는 예방하는 (그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한) 방법.
- [1254] 4.7 (i) 환자를 스크리닝하여, 환자가 앓고 있거나 앓고 있을 수 있는 질환 또는 상태가 ERK1/2에 대한 친화도를 갖는 화합물에 의한 치료에 감수성인지를 결정하는 것; 및 (ii) 이에 따라 환자로부터 질환 또는 상태가 감수성인 것으로 나타난 경우에, 후속으로 환자에게 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 투여하는 것을 포함하는, ERK1/2에 의해 매개된 질환 상태 또는 병태를 진단 및 치료하는 방법.
- [1255] 4.8 실시양태 4.7의 방법에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물.
- [1256] 4.9 실시양태 4.7의 방법에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물의 용도.
- [1257] 제약 제제
- [1258] 활성 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하며, 일반적으로 제약 조성물 (예를 들어 제제)로서 제공된다.
- [1259] 따라서, 추가 실시양태 (실시양태 5.1)에서, 본 발명은 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 및 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제 또는 예방제를 포함하는 제약 조성물 제공한다.
- [1260] 본 발명은 추가로 적어도 1종의 상기 화합물, 적어도 1종의 상기 제약상 허용되는 부형제 및 임의로 다른 치료제 또는 예방제를 회합하게 하는 것 (예를 들어 혼합)을 포함하는, 실시양태 5.1에 따른 제약 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [1261] 제약상 허용되는 부형제는, 예를 들어 담체 (예를 들어, 고체, 액체 또는 반-고체 담체), 아주반트, 희석제, 충전제 또는 벌킹제, 과립화제, 코팅제, 방출-제어제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 보존제, 향산화제, 완충제, 현탁화제, 증점제, 향미제, 감미제, 맛 차폐제, 안정화제 또는 제약 조성물에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 부형제로부터 선택될 수 있다. 다양한 유형의 제약 조성물을 위한 부형제의 예는 하기에 보다 상세히 제시된다.
- [1262] 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며, 합당한 이익/위험 비에 부합하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 각각의 부형제는 또한 제제 중의 다른 성분과 상용성이라는 측면에서 "허용가능한" 것이어야 한다.
- [1263] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있고, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]를 참조한다.
- [1264] 제약 조성물은 경구, 비경구, 국소, 비강내, 기관지내, 설하, 눈, 귀, 직장, 질내 또는 경피 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 조성물이 비경구 투여로 의도된 경우, 이는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 투여를 위해, 또는 주사, 주입 또는 전달의 다른 수단에 의한 표적 기관 또는 조직 내로의 직접 전달을 위해 제제화될 수 있다. 전달은 볼루스 주사, 단기 주입 또는 보다 장기 주입에 의한 것일 수 있고, 수동적 전달을 통하거나, 또는 적합한 주입 펌프 또는 시린지 드라이버의 이용을 통한 것일 수 있다.
- [1265] 비경구 투여에 적합한 제약 제제는, 향산화제, 완충제, 정박테리아제, 공-용매, 표면 활성제, 유기 용매 혼합물, 시클로텍스트린 착물화제, 유화제 (에멀전 제제의 형성 및 안정화를 위해), 리포솜 형성을 위한 리포솜 성분, 중합체 겔의 형성을 위한 겔화성 중합체, 동결건조 보호제, 및 특히 활성 성분을 가용성 형태로 안정화시키고 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하기 위한 작용제들의 조합물을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액을 포함한다. 비경구 투여를 위한 제약 제제는 또한, 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액의 형태를 취할 수 있다 (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral 및 injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).
- [1266] 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플, 바이알 및 예비충전된 시린지로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 보관될 수 있다. 한 실시양태에서, 제제는 적절한 희석제를 사용하여 후속적 재구성을 위한 병 내의 활성

제약 성분 (예를 들어 동결-건조된 다른 미분된 건조된 형태)으로서 제공된다.

- [1267] 제약 제제는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화합식, 또는 그의 하위군의 화합물을 동결건조시킴으로써 제조될 수 있다. 동결건조는 조성물을 냉동-건조하는 절차를 지칭한다. 냉동-건조 및 동결건조는 따라서 본원에서 동의어로 사용된다.
- [1268] 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [1269] 비경구 주사를 위한 본 발명의 제약 조성물은 또한 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 제약상 허용되는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전뿐만 아니라 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브 오일, 해바라기 오일, 홍화 오일, 또는 옥수수 오일), 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 (또는 증점) 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [1270] 본 발명의 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등을 포함시켜 보장될 수 있다. 또한 장성을 조정하는 작용제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 제약 형태의 경우 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 작용제를 포함시켜, 장기적인 흡수를 달성할 수 있다.
- [1271] 본 발명의 한 특정한 실시양태 (실시양태 5.2)에서, 제약 조성물은, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 정맥내 투여에 적합한 형태이다. 정맥내 투여의 경우, 용액은 그 자체로 투여될 수 있거나, 투여 전에, 주입 백 (제약상 허용되는 부형제, 예컨대 0.9% 염수 또는 5% 텍스트로스 함유) 내로 주사될 수 있다.
- [1272] 또 다른 실시양태 (실시양태 5.3)에서, 제약 조성물은 피하 (s.c.) 투여에 적합한 형태이다.
- [1273] 경구 투여에 적합한 제약 투여 형태는 정제 (코팅 또는 비코팅), 캡슐 (경질 또는 연질 쉘), 캐플릿, 환제, 로젠지, 시럽, 용액, 분말, 과립, 엘릭시르 및 현탁액, 설하 정제, 웨이퍼 또는 패치, 예컨대 흡착 패치를 포함한다.
- [1274] 따라서, 정제 조성물은 단위 투여량의 활성 화합물을 불활성 희석제 또는 담체 예컨대 당 또는 당 알콜; 예를 들어 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비-당 유래된 희석제, 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 또는 셀룰로스 또는 그의 유도체 예컨대 미세결정질 셀룰로스 (MCC), 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분 예컨대 옥수수 전분과 함께 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕해제 (예를 들어, 팽윤성 가교 중합체, 예컨대 가교 카르복시메틸셀룰로스), 윤활제 (예를 들어, 스테아레이트), 보존제 (예를 들어, 파라벤), 향산화제 (예를 들어, BHT), 완충제 (예를 들어, 포스페이트 또는 시트레이트 완충제), 및 발포제, 예컨대 시트레이트/비카르보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 널리 공지되어 있어, 본원에서 상세히 논의할 필요가 없다.
- [1275] 정제는 위액과의 접촉시에 약물이 방출되도록 (즉시 방출 정제), 또는 장기간에 걸쳐 또는 GI관의 특정 영역으로 제어된 방식으로 방출되도록 (제어 방출 정제) 설계될 수 있다.
- [1276] 캡슐 제제는 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 종류일 수 있으며, 고체, 반-고체, 또는 액체 형태의 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물 젤라틴, 또는 그의 합성 또는 식물 유래 등가물로부터 형성될 수 있다.
- [1277] 고체 투여 형태 (예를 들어; 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 비코팅될 수 있다. 코팅은 보호 필름 (예를 들어, 중합체, 왁스 또는 바니시)으로서, 또는 약물 방출 제어를 위한 메커니즘으로서 작용하거나, 또는 마취 또는 확인의 목적을 제공할 수 있다. 코팅 (예를 들어 유드라짓(Eudragit)TM 형 중합체)은 활성 성분을 위장관 내의 바람직한 장소에 방출하도록 설계될 수 있다. 따라서, 코팅은 위장관 내의 특정 pH 조건 하에 분해되도록 선택되고, 이에 따라 화합물을 위 또는 회장, 십이지장, 결장 또는 공장에서 선택적으로 방출할 수 있다.
- [1278] 코팅 대신에, 또는 그뿐만 아니라, 약물은 방출 제어제, 예를 들어 위장관 내에서 제어된 방식으로 화합물을 방출하도록 조정될 수 있는 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스 중에 제공될 수 있다. 대안적으로, 약물은 위장관의 다양한 산도 또는 알칼리도의 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출하도록 조정될 수 있는 중합체 코팅, 예를 들어 폴리메타크릴레이트 중합체 코팅 중에 제공될 수 있다. 대안적으로 매트릭스 물질 또는 방출 지연 코팅은 투여 형태가 위장관을 통해 통과함에 따라 실질적으로 연속적으로 침식되는 침식성 중합체 (예를 들어,

말레산 무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다. 또 다른 대안으로, 코팅은 장에서 미생물 작용 하에 분해되도록 설계될 수 있다. 추가 대안으로서, 활성 화합물은 화합물의 방출의 삼투성 제어를 제공하는 전달 시스템 중에 제제화될 수 있다. 삼투성 방출 또는 다른 지연 방출 또는 지속 방출 제제 (예를 들어, 이온 교환 수지를 기반으로 한 제제)는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[1279] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 담체와 함께 제제화될 수 있고, 나노입자 형태로 투여된다. 나노입자는 표면적을 증가시키고, 화합물의 흡수를 보조하고, 세포로의 직접적 침투의 가능성을 제공한다. 나노입자 약물 전달 시스템은 문헌 ["Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta 및 Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, published 13th March 2006]에 기재되어 있다. 약물 전달을 위한 나노입자는 또한 문헌 [J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, 및 in Sinha et al., Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) 5, 1909]에 기재된다.

[1280] 본 발명의 실시양태 5.4에 따르면, 제약 조성물은 특히 대략 1% (w/w) 내지 대략 95% (w/w) 활성 성분 및 99% (w/w) 내지 5% (w/w)의 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제의 조합물을 포함한다. 특히, 조성물은 대략 20% (w/w) 내지 대략 90% (w/w) 활성 성분 및 80% (w/w) 내지 10% (w/w)의 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제의 조합물을 포함한다. 제약 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%, 특히 대략 20% 내지 대략 90% 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예를 들어, 단위 투여 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 당의정, 정제 또는 캡슐, 또는 예비충진된 시린지의 형태일 수 있다.

[1281] 제약상 허용되는 부형제(들)는 제제의 목적하는 물리적 형태에 따라 선택될 수 있고, 예를 들어 회석제 (예를 들어, 고체 회석제, 예컨대 충전제 또는 벌킹제; 및 액체 회석제, 예컨대 용매 및 공-용매), 분해제, 완충제, 윤활제, 유동 보조제, 방출 제어제 (예를 들어, 방출 지연 또는 지체 중합체 또는 왁스), 결합제, 과립화제, 안료, 가소제, 향산화제, 보존제, 향미제, 맛 차폐제, 조성 조정제 및 코팅제로부터 선택될 수 있다.

[1282] 통상의 기술자는 제제에 사용하기에 적절한 양의 성분을 선택하도록 전문지식을 가지고 있을 것이다. 예를 들어, 정제 및 캡슐은 전형적으로 (약물 용량에 따라서) 0-20% 분해제, 0-5% 윤활제, 0-5% 유동 보조제 및/또는 0-99% (w/w) 충전제/ 또는 벌킹제를 함유한다. 그들은 또한 0-10% (w/w) 중합체 결합제, 0-5% (w/w) 향산화제, 0-5% (w/w) 안료를 함유할 수 있다. 서방성 정제는 또한 (용량에 따라) 0 내지 99% (w/w)의 중합체를 함유할 것이다. 정제 또는 캡슐의 필름 코트는 전형적으로 0-10% (w/w) 방출-제어용 (예를 들어 지연) 중합체, 0-3% (w/w) 안료, 및/또는 0-2% (w/w) 가소제를 포함한다.

[1283] 비경구 제제는 전형적으로 (용량에 따라, 및 냉동 건조되는 경우) 0-20% (w/w) 완충제, 0-50% (w/w) 공용매, 및/또는 0-99% (w/w) 주사용수 (WFI)를 함유한다. 근육내 데포를 위한 제제는 또한 0-99% (w/w) 오일을 함유할 수 있다.

[1284] 경구 투여를 위한 제약 조성물은, 활성 성분을 고체 담체와 조합하고, 원하는 경우 생성된 혼합물을 과립화하고, 이 혼합물을, 원하는 경우 또는 필요한 경우, 적절한 부형제를 첨가한 후에, 정제, 당의정 코어 또는 캡슐로 가공함으로써 수득될 수 있다. 이들이, 활성 성분을 측정된 양으로 확산 또는 방출시키는 중합체 또는 왁스 매트릭스 내로 혼입되는 것이 또한 가능하다.

[1285] 본 발명의 화합물은 또한 고체 분산액으로서 제제화될 수 있다. 고체 분산액은 2개 이상의 고체의 균질한 극도로 미세한 분산 상이다. 고체 분산액의 한 유형인 고체 용액 (분자상 분산계)은 제약 기술에서의 용도에 대해 널리 공지되어 있고 (문헌 [Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)] 참조), 용해 속도를 증가시키고 난수용성 약물의 생체이용률을 증가시키는데 유용하다.

[1286] 본 발명은 또한 상기 기재된 고체 용액을 포함하는 고체 투여 형태를 제공한다. 고체 투여 형태는 정제, 캡슐 및 저작성 정제, 또는 분산성 또는 발포성 정제를 포함한다. 공지된 부형제는 고체 용액과 혼합되어 목적하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 (a) 분해제 및 윤활제, 또는 (b) 분해제, 윤활제 및 계면활성제와 블렌딩된 고체 용액을 함유할 수 있다. 추가로 캡슐은 벌킹제, 예컨대 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스를 함유할 수 있다. 정제는 적어도 1종의 분해제, 윤활제, 계면활성제, 벌킹제 및 활택제와 블렌딩된 고체 용액을 함유할 수 있다. 저작성 정제는 벌킹제, 윤활제, 및 원하는 경우에 추가의 감미제 (예컨대, 인공 감미제), 및 적합한 향미와 블렌딩된 고체 용액을 함유할 수 있다. 고체 용액은 또한 불활성 담체 예컨대 당 비드 ('논-파레일')의 표면에 약물 및 적합한 중합체의 용액을 분무함으로써 형성될 수 있다. 이들 비드는 후속적으로 캡슐로 충전되거나 또는 정제 내로 압축될 수 있다.

[1287] 제약 제제는 전 과정의 치료제를 단일 패키지, 통상적으로 블리스터 팩으로 함유하는 "환자 팩"으로 환자에게

제공될 수 있다. 환자 팩은 환자가 환자 팩에 함유된 패키지 삽입물 (보통 환자 처방에는 빠져 있음)에 항상 접근한다는 점에서, 약사가 대량 공급물로부터 제약의 환자 공급을 나누는 종래 처방에 비해 이점을 갖는다. 패키지 삽입물의 포함은 의사의 지시에 대한 환자의 순응도를 개선시키는 것으로 나타났다.

- [1288] 국소 사용 및 비강 전달을 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 젤, 액체 점적제 및 삽입물 (예를 들어, 안내 삽입물)을 포함한다. 이러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다.
- [1289] 직장 또는 질내 투여를 위한 제제의 예는 페사리 및 좌제를 포함하며, 이들은 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 일정 형태의 성형가능 또는 왁스성 물질로부터 형성될 수 있다. 활성 화합물의 용액은 또한 직장 투여에 사용될 수 있다.
- [1290] 흡입에 의한 투여를 위한 조성물은 흡입가능한 분말 조성물 또는 액체 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있고, 분말 흡입기 또는 에어로졸 분배 장치를 사용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 이러한 디바이스는 널리 공지되어 있다. 흡입에 의한 투여의 경우, 분말화된 제제는 전형적으로 활성 화합물을 불활성 고체 분말화된 희석제, 예컨대 락토스와 함께 포함한다.
- [1291] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 일반적으로 단위 투여 형태로 제공될 것이고, 그에 따라, 전형적으로 목적하는 수준의 생물학적 활성을 제공하기에 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 제제는 1 ng 내지 2 그램의 활성 성분, 예를 들어 1 ng 내지 2 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이 범위 내에서, 화합물의 특정 하위 범위는 0.1 mg 내지 2 g의 활성 성분 (더욱 일반적으로는 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 500 mg), 또는 1 μ g 내지 20 mg (예를 들어, 1 μ g 내지 10 mg, 예를 들어 0.1 mg 내지 2 mg의 활성 성분)이다.
- [1292] 경구 조성물에 있어서, 단위 투여 형태는 1 mg 내지 2 g, 보다 전형적으로는 10 mg 내지 1 g, 예를 들어 50 mg 내지 1 g, 예를 들어 100 mg 내지 1 g의 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [1293] 활성 화합물은 그를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간 또는 동물 환자)에게 목적하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.
- [1294] 치료 방법
- [1295] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 및 하위군은 ERK1/2에 의해 매개된 질환 상태 또는 병태의 범위의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다. 이러한 질환 상태 및 병태의 예는 상기에 제시되어 있다.
- [1296] 화합물은 일반적으로 이러한 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 환자, 특히 인간에게 투여된다.
- [1297] 화합물은 전형적으로, 치료적으로 또는 예방적으로 유용하고 일반적으로 비-독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 특정 상황에서 (예를 들어, 생명을 위협하는 질환의 경우에서), 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 투여하는 이익은 임의의 독성 효과 또는 부작용의 단점을 능가할 수도 있으며, 이런 경우 독성의 정도와 연관된 양으로 화합물을 투여하는 것이 바람직한 것으로 고려될 수 있다.
- [1298] 화합물은 장기간에 걸쳐 투여되어 유의한 치료 효과를 유지할 수 있거나, 단지 단기간 동안만 투여될 수 있다. 대안적으로 이는 연속적인 방식으로 또는 간헐적 투여를 제공하는 방식 (예를 들어, 펄스형 방식)으로 투여될 수 있다.
- [1299] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 전형적 1일 용량은 체중 1 kg당 100 pg 내지 100 mg, 보다 전형적으로 체중 1 kg당 5 ng 내지 25 mg, 보다 통상적으로 체중 1 kg당 10 ng 내지 15 mg (예를 들어, 10 ng 내지 10 mg, 보다 전형적으로 1 kg당 1 μ g 내지 1 kg당 20 mg, 예를 들어 1 kg당 1 μ g 내지 10 mg)의 범위일 수 있지만, 요구되는 경우, 보다 높거나 낮은 용량이 투여될 수 있다. 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물은 1일 기준으로 또는 2, 또는 3, 또는 4, 또는 5, 또는 6, 또는 7, 또는 10 또는 14, 또는 21, 또는 28 일마다 반복 기준으로 투여될 수 있다.
- [1300] 본 발명의 화합물은, 예를 들어 1 내지 1500 mg, 2 내지 800 mg, 또는 5 내지 500 mg, 예를 들어 2 내지 200 mg 또는 10 내지 1000 mg 용량의 범위로 경구로 투여될 수 있으며, 용량의 특정한 예는 10, 20, 50 및 80 mg을 포함한다. 화합물은 매일 목적하는 치료 효과를 획득하기 위해 1회 또는 1회 초과로 투여될 수 있다. 화합물은 연속적으로 투여될 수 있다 (즉, 치료 요법 기간 동안 중단 없이 매일 취해짐). 대안적으로, 화합물은 간헐

적으로 투여될 수 있다 (즉, 치료 요법 기간에 걸쳐 주어진 기간, 예컨대 1주 동안 연속적으로 취해진 다음, 기간, 예컨대 1주 동안 중단하고, 이어서 또 다른 기간, 예컨대 1주 등 동안 연속적으로 취해짐). 간헐적 투여를 수반하는 치료 요법의 예는, 투여가 1회 이상의 주기, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 또는 그 초과 주기 동안, 1주 투여, 1주 중단; 2주 투여, 1주 중단; 3주 투여, 1주 중단; 2주 투여, 2주 중단; 4주 투여, 2주 중단; 1주 투여, 3주 중단의 사이클로 이루어지는 요법을 포함한다. 이 불연속적 치료는 또한 1주 전체보다는 일수에 기초할 수 있다. 예를 들어, 치료는 1 내지 6일 동안 매일 투여를 포함하고, 1 내지 6일 동안 투여를 포함하지 않으며, 치료 프로토콜 동안 이 패턴을 반복한다. 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 일수 (또는 주수)는 본 발명의 화합물이 투여되는 일수 (또는 주수)와 동일할 필요는 없다.

[1301] 하나의 특정한 투여 스케줄에서, 환자는 10일까지, 특히 1주 중 5일까지 동안 매일 1시간의 기간 동안 의 화합물의 주입을 제공받을 것이고, 치료는 요구되는 간격으로, 예컨대 2 내지 4주, 특히 3주마다 반복될 것이다.

[1302] 본 발명의 화합물은 또한 볼루스 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 치료 주기 동안 매일 내지 매주 1회, 또는 2주마다 1회, 또는 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회로 제공될 수 있다. 치료 주기 동안 매일 투여되는 경우, 이 매일 투여는 치료 주기의 주수에 걸쳐 비연속적일 수 있다: 예를 들어, 1주 (또는 다수의 날) 동안 투여되고, 1주 (또는 다수의 날) 동안 투여하지 않으며, 패턴은 치료 주기 동안 반복된다.

[1303] 하나의 투여 스케줄에서, 환자는 5일 동안 매일 1시간의 기간 동안 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 주입을 제공받을 수 있고, 치료는 3주마다 반복될 수 있다.

[1304] 또 다른 특정한 투여 스케줄에서, 환자는 30분 내지 1시간에 걸쳐 주입을 제공받은 다음, 다양한 기간, 예를 들어 1 내지 5시간, 예를 들어 3시간의 주입을 유지한다.

[1305] 추가의 특정한 투여 스케줄에서, 환자는 12시간 내지 5일의 기간 동안의 연속적 주입, 특히 24시간 내지 72시간의 연속적 주입이 제공된다.

[1306] 그러나, 궁극적으로, 투여되는 화합물의 양 또는 사용되는 조성물의 유형은 치료될 질환 또는 생리학적 병태의 성질에 부합할 것이고, 의사의 재량에 달려있을 것이다.

[1307] ERK1/2 억제제가 단일 작용제로서 또는 다른 항암제와 조합되어 사용될 수 있다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 신호 전달 캐스케이드 또는 상이한 메카니즘에서 상이한 시점을 통해 작용하는 또 다른 작용제에 의해 ERK 신호전달을 억제하는 길항제를 조합하여 세포 성장을 조절하는 것이 유익할 수 있으며, 이에 따라 암 발병의 특유한 특징 중 2가지를 치료할 수 있다. 조합 실험은, 예를 들어, 문헌 [Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27-55]에 기재된 바와 같이, 수행될 수 있다.

[1308] 상기 정의된 바와 같은 화합물은 단독 치료제로서 투여될 수 있거나, 또는 이들은 특정한 질환 상태, 예를 들어 신생물성 질환, 예컨대 상기 정의된 바와 같은 암의 치료를 위해 1종 이상의 다른 화합물 (또는 요법)과의 조합 요법으로 투여될 수 있다. 상기 상태의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 암 요법에서 1종 이상의 다른 의약 작용제, 보다 특히 다른 항암제 또는 아주반트 (요법에서의 보조제)와 조합되어 유리하게 사용될 수 있다. 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물과 함께 (공동으로 또는 상이한 시간 간격으로) 투여될 수 있는 다른 치료제 또는 치료의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[1309] · 토포이소머라제 I 억제제

[1310] · 항대사물

[1311] · 튜불린 표적화제

[1312] · DNA 결합제 및 토포이소머라제 II 억제제

[1313] · 알킬화제

[1314] · 모노클로날 항체

[1315] · 항-호르몬

[1316] · 신호 전달 억제제

[1317] · 유비퀴틴-프로테아솜 경로 억제제

- [1318] · 면역요법
- [1319] · 세포 사멸의 조절제
- [1320] · DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제
- [1321] · 시토카인 및 레티노이드
- [1322] · 염색질 표적화 요법
- [1323] · 방사선요법, 및
- [1324] · 다른 치료제 또는 예방제.
- [1325] 항암제 또는 아주반트 (또는 그의 염)의 특정한 예가 하기 군 (i)-(xlviii), 및 임의로 군 (xlix) 및/또는 (l)로부터 선택되는 작용제 중 어느 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다:
- [1326] (i) 백금 화합물, 예를 들어 시스플라틴 (임의로 아미포스틴과 조합됨), 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴;
- [1327] (ii) 타산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질 결합 입자 (아브락산(Abraxane)TM), 도세탁셀, 카바지탁셀 또는 라로탁셀;
- [1328] (iii) 토포이소머라제 I 억제제, 예를 들어 캄프토테신 화합물, 예를 들어 캄프토테신, 이리노테칸(CPT11), SN-38, 또는 토포테칸;
- [1329] (iv) 토포이소머라제 II 억제제, 예를 들어 항종양 에피도필로톡신 또는 포도필로톡신 유도체 예를 들어 에토포시드, 또는 테니포시드;
- [1330] (v) 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴, 리포솜 빈크리스틴 (온코(Onco)-TCS), 비노렐빈, 빈데신, 빈플루닌 또는 빈베시르;
- [1331] (vi) 뉴클레오시드 유도체, 예를 들어 5-플루오로우라실 (5-FU, 임의로 류코보린과 조합됨), 겐시타빈, 카페시타빈, 테가푸르, UFT, S1, 클라드리빈, 시타라빈 (Ara-C, 시토신 아라비노시드), 플루다라빈, 클로파라빈, 또는 넬라라빈;
- [1332] (vii) 항대사물, 예를 들어 클로파라빈, 아미노프테린, 또는 메토티렉세이트, 아자시티딘, 시타라빈, 플록수리딘, 펜토스타틴, 티오구아닌, 티오푸린, 6-메르캅토푸린, 또는 히드록시우레아 (히드록시카르바미드) 또는 트리플루리딘 (임의로 티피라실과 조합됨);
- [1333] (viii) 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아, 예를 들어 시클로포스파미드, 클로람부실, 카르무스틴 (BCNU), 벤다무스틴, 티오테파, 멜팔란, 트레오술판, 로무스틴 (CCNU), 알트레타민, 부술판, 다카르바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 이포스파미드 (임의로 메스나와 조합됨), 피포브로만, 프로카르바진, 스트렙토조신, 테모졸로미드, 우라실, 메클로레타민, 메틸시클로헥실클로로에틸니트로수레아, 또는 니무스틴 (ACNU);
- [1334] (ix) 안트라시클린, 안트라센디온 및 관련 약물, 예를 들어 다우노루비신, 독소루비신 (임의로 텍스라죽산과 조합됨), 독소루비신 (예를 들어 케릭스(Caelyx)TM, 미오세트(Myocet)TM, 독실(Doxil)TM)의 리포솜 제제, 이다루비신, 미톡산트론, 에피루비신, 암사크린, 또는 발루비신;
- [1335] (x) 에포틸론, 예를 들어 익사베필론, 파투필론, BMS-310705, KOS-862 및 ZK-EPO, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 데스옥시에포틸론 B (에포틸론 D 또는 KOS-862로도 공지됨), 아자-에포틸론 B (BMS-247550으로도 공지됨), 아울리말리드, 이소라울리말리드, 또는 루에테로빈;
- [1336] (xi) DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 테모졸로미드, 아자시티딘, 데시타빈 또는 구아테시타빈 (SGI-110);
- [1337] (xii) 항플레이트제, 예를 들어 메토티렉세이트, 페메트렉세드 이나트륨, 또는 알티트렉세드;
- [1338] (xiii) 세포독성 항생제, 예를 들어 안티노마이신 D, 블레오마이신, 미토마이신 C, 닥티노마이신, 카르미노마이신, 다우노마이신, 레바미솔, 플리카마이신 또는 미트라마이신;
- [1339] (xiv) 튜블린-결합제, 예를 들어 콤프레스타틴, 콜키신 또는 노코다졸;

- [1340] (xv) 신호 억제제 예컨대 키나제 억제제 예를 들어 수용체 티로신 키나제 억제제 (예를 들어 EGFR (상피 성장 인자 수용체) 억제제, VEGFR (혈관 내피 성장 인자 수용체) 억제제, PDGFR (혈소판-유래 성장 인자 수용체) 억제제, Ax1 억제제, MTKI (다중 표적 키나제 억제제), Raf 억제제, ROCK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제 또는 PI3K 억제제) 예를 들어 이마티닙 메실레이트, 에를로티닙, 게피티닙, 다사티닙, 라파티닙, 도보티닙, 악시티닙, 닐로티닙, 반데타닙, 바탈리닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스, 에베롤리무스 (RAD 001), 베무라페닙 (PLX4032 또는 RG7204), 다브라페닙, 엔코라페닙, 셀루메티닙 (AZD6244), 트라메티닙 (GSK121120212), 닥톨리십 (BEZ235), 부파를리십 (BKM-120; NVP-BKM-120), BYL719, 코판리십 (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, 아피톨리십 (GDC-0980; RG-7422), 픽틸리십 (피크트렐리십, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, 이텔라리십 (이전에 CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, 이파타세르티프, 아푸레세르티프, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 또는 PI-103, 소놀리십 (PX-866), 또는 AT13148.
- [1341] (xvi) 오로라 키나제 억제제 예를 들어 AT9283, 바라세르티프 (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), 세니세르티프 (R-763), 다누세르티프 (PHA-739358), 알리세르티프 (MLN-8237), 또는 MP-470;
- [1342] (xvii) CDK 억제제 예를 들어 AT7519, 로스코비틴, 셀리시클립, 알보시딕 (플라보피리돌), 디나시클립 (SCH-727965), 7-히드록시-스타우로스포린 (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (일명 SNS-032), PHA533533, ZK-304709, 또는 AZD-5438 및 CDK4 억제제 예컨대 팔보시클립 (PD332991) 및 리보시클립 (LEE-011) 포함;
- [1343] (xviii) PKA/B 억제제 및 PKB (akt) 경로 억제제 예를 들어 AT13148, AZ-5363, 세마포어, SF1126 및 MTOR 억제제 예컨대 라파마이신 유사체, AP23841 및 AP23573, 칼모둘린 억제제 (포크헤드 전위 억제제), API-2/TCN (트리시리빈), RX-0201, 엔자스타우린 HCl (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316, 또는 KRX-0401 (페리포신/NSC 639966);
- [1344] (xix) Hsp90 억제제 예를 들어 오날레스립 (AT13387), 헤르비마이신, 겔다나마이신 (GA), 17-알릴아미노-17-데스메톡시겔다나마이신 (17-AAG) 예를 들어 NSC-330507, Kos-953 및 CNF-1010, 17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시겔다나마이신 히드로클로라이드 (17-DMAG) 예를 들어 NSC-707545 및 Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021 경구 펄린), 가네테스립 (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112), 또는 IPI-504 또는 TAS-116;
- [1345] (xx) 모노클로날 항체 (방사성동위원소, 독소 또는 다른 작용제에 비접합되거나 접합됨), 항체 유도체 및 관련 작용제, 예컨대 항-CD, 항-VEGFR, 항-HER2 또는 항-EGFR 항체, 예를 들어 리툽시맙 (CD20), 오파투무맙 (CD20), 이브리투무맙 티옥세탄 (CD20), GA101 (CD20), 토시투무맙 (CD20), 에프라투주맙 (CD22), 린투주맙 (CD33), 겐투주맙 오조가미신 (CD33), 알렘투주맙 (CD52), 갈릭시맙 (CD80), 트라스투주맙 (HER2 항체), 페르투주맙 (HER2), 트라스투주맙-DM1 (HER2), 에르투막소맙 (HER2 및 CD3), 세툽시맙 (EGFR), 파니투무맙 (EGFR), 네시투무맙 (EGFR), 니모투주맙 (EGFR), 베바시주맙 (VEGF), 카투막수맙 (EpCAM 및 CD3), 아바고보맙 (CA125), 파를레투주맙 (플레이트 수용체), 엘로투주맙 (CS1), 데노수맙 (RANK 리간드), 피기투무맙 (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), 마파투무맙 (TRAIL 수용체), metMAB (met), 미투모맙 (GD3 강글리오시드), 나프투모맙 에스타페나톡스 (5T4), 또는 실툽시맙 (IL6) 또는 면역조절제 예컨대 CTLA-4 차단 항체 및/또는 PD-1 및 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 항체 예를 들어 이필리무맙 (CTLA4), MK-3475 (렘브롤리주맙, 이전에 람브롤리주맙, 항-PD-1), 니볼루맙 (항-PD-1), BMS-936559 (항-PD-L1), MPDL320A, AMP-514 또는 MEDI4736 (항-PD-L1) 또는 트레멜리무맙 (이전에 티실리무맙, CP-675,206, 항-CTLA-4);
- [1346] (xxi) 에스트로겐 수용체 길항제 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM) 또는 에스트로겐 합성의 억제제, 예를 들어 타목시펜, 플베스트란트, 토레미펜, 드롤록시펜, 파슬로텍스, 또는 랄록시펜;
- [1347] (xxii) 아로마타제 억제제 및 관련 약물, 예컨대 엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트라졸, 테스토락톤 아미노글루테티미드, 미토탄 또는 보로졸;
- [1348] (xxiii) 항안드로젠 (즉, 안드로젠 수용체 길항제) 및 관련 작용제 예를 들어 비칼루타미드, 닐루타미드, 플루타미드, 시프로테론, 또는 케토코나졸;
- [1349] (xxiv) 호르몬 및 그의 유사체 예컨대 메드록시프로게스테론, 디에틸스틸베스트롤 (일명 디에틸스틸보에스트롤) 또는 옥트레오티드;
- [1350] (xxv) 스테로이드 예를 들어 드로모스타놀론 프로피오네이트, 메게스트롤 아세테이트, 난드롤론 (데카노에이트,

펜프로피오네이트), 플루옥시메스트론 또는 고시폴,

- [1351] (xxvi) 스테로이드성 시토크롬 P450 17알파-히드록실라제-17,20-리아제 억제제 (CYP17), 예를 들어 아비라테론;
- [1352] (xxvii) 고나도트로핀 방출 호르몬 효능제 또는 길항제 (GnRA) 예를 들어 아바렐릭스, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토텐린, 부세렐린, 또는 데슬로렐린;
- [1353] (xxviii) 글루코코르티코이드, 예를 들어 프레드니손, 프레드니솔론, 텍사메타손;
- [1354] (xxix) 분화제, 예컨대 레티노이드, 레티노이드, 비타민 D 또는 레티노산 및 레티노산 대사 차단제 (RAMBA) 예를 들어 아큐탄, 알리트레티노인, 백사로텐, 또는 트레티노인;
- [1355] (xxx) 파르네실트랜스퍼라제 억제제 예를 들어 티피파르닙;
- [1356] (xxxi) 염색질 표적화 요법 예컨대 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제 예를 들어 부티르산나트륨, 수베로일아닐리드 히드록사미드 산 (SAHA), 템시캡티드 (FR 901228), 다시노스타트 (NVP-LAQ824), R306465/ JNJ-16241199, JNJ-26481585, 트리코스타틴 A, 보리노스타트, 클라미도신, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, 또는 아피시딘;
- [1357] (xxxii) 프로테아솜 억제제를 포함하는 유비퀴틴-프로테아솜 경로를 표적화하는 약물 예를 들어 보르테조미드, 카르필조미드, CEP-18770, MLN-9708 또는 ONX-0912; NEDD8 억제제; HDM2 길항제 및 데유비퀴티나제 (DUB);
- [1358] (xxxiii) 광역학 약물 예를 들어 포르피머 소듐 또는 테모포르핀;
- [1359] (xxxiv) 해양 유기체-유래 항암제 예컨대 트라벡티딘;
- [1360] (xxxv) 방사선면역요법을 위한 방사성표지된 약물 예를 들어 베타 입자-발광 동위원소 (예를 들어 , 아이오딘-131, 이트륨-90) 또는 알파 입자-발광 동위원소 (예를 들어, 비스무트-213 또는 악티늄-225) 예를 들어 이브리투모맵, 아이오딘 토시투모맵 또는 알파 라듐;
- [1361] (xxxvi) 텔로머라제 억제제 예를 들어 텔로메스타틴;
- [1362] (xxxvii) 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제 예를 들어 바티마스타트, 마리마스타트, 프리노스타트 또는 메타스타트;
- [1363] (xxxviii) 재조합형 인터페론 (예컨대 인터페론- γ 및 인터페론 α) 및 인터류킨 (예를 들어 인터류킨 2), 예를 들어 알데스류킨, 데니류킨 디프티톡스, 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파 2b, 또는 페그인터페론 알파 2b;
- [1364] (xxxix) 선택적 면역 반응 조정제 예를 들어 탈리도미드, 또는 레날리도미드;
- [1365] (xl) 치료 백신 예컨대 시푸류셀-T (프로벤지(Provenge)) 또는 온코백스(OncoVex);
- [1366] (xli) 피시바닐, 로무르티드, 시조피란, 비룰리진, 또는 티모신을 포함하는 시토카인-활성화제;
- [1367] (xlii) 삼산화비소;
- [1368] (xlili) G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)의 억제제 예를 들어 아트라센탄;
- [1369] (xliv) 효소 예컨대 L-아스파라기나제, 페가스파르가제, 라스부리카제, 또는 페가테마제;
- [1370] (xlv) DNA 복구 억제제 예컨대 PARP 억제제 예를 들어, 올라파립, 벨라파립, 이니파립, INO-1001, AG-014699, 또는 ONO-2231;
- [1371] (xlvi) 사멸 수용체의 효능제 (예를 들어 TNF-관련 아포토시스 유도 리간드 (TRAIL) 수용체), 예컨대 마파투무맵 (이전에 HGS-ETR1), 코나투무맵 (이전에 AMG 655), PR095780, 렉사투무맵, 둘라네르민, CS-1008, 아포맵 또는 재조합체 TRAIL 리간드 예컨대 재조합형 인간 TRAIL/Apo2 리간드;
- [1372] (xlvii) 면역요법제 예컨대 면역 체크포인트 억제제; 암 백신 및 CAR-T 세포 요법;
- [1373] (xlviii) Bcl-2 (B-세포 림프종 2) 길항제 예컨대 베네토클락스 (ABT-199 또는 GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, 사부토클락스, 오바토클락스, 및 MIM1 및 IAP 길항제 (LCL-161 (노파르티스), 데비오-1143 (데비오파르마 / 아센타), AZD5582, 비리나판트 / TL-32711 (테트라로지(TetraLogic)), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459 (제넨테크(Genentech)), JP1201 (조이안트(Joyant)), T-3256336 (다케다(Takeda)), GDC-0152 (제넨테크), HGS-1029 / AEG-40826 (HGS/ 아에게라(Aegera)) 또는 ASTX-660 포함)을 포함하는 세포 사멸 (아포토시스)의

조절제;

- [1374] (xlix) 예방제 (부가물); 즉, 화학요법제와 연관된 부작용의 일부를 감소 또는 경감시키는 작용제, 예를 들어
- [1375] - 항구토제 작용제,
- [1376] - 화학요법-연관 호중구감소증의 기간을 방지하거나 감소시키고, 감소된 수준의 혈소판, 적혈구 또는 백혈구로부터 발생하는 합병증을 예방하는 작용제, 예를 들어 인터류킨-11 (예를 들어, 오프렐베킨), 에리트로포이에틴 (EPO) 및 그의 유사체 (예를 들어 다르베포에틴 알파), 콜로니-자극 인자 유사체 예컨대 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CSF) (예를 들어 사르그라마스틴), 및 과립구-콜로니 자극 인자 (G-CSF) 및 그의 유사체 (예를 들어 필그라스틴, 페그필그라스틴),
- [1377] - 골 흡수 예컨대 데노수맙 또는 비스포스포네이트, 예를 들어 졸레드로네이트, 졸레드론산, 파미드로네이트 및 이반드로네이트를 억제하는 작용제,
- [1378] - 염증 반응을 억제하는 작용제 예컨대 텍사메타손, 프레드니손, 및 프레드니솔론,
- [1379] - 선단비대증 또는 다른 희귀한 호르몬-생성 종양을 갖는 환자에서 성장 호르몬 및 IGF-I (및 다른 호르몬)의 혈액 수준을 감소시키는데 사용되는 작용제, 예컨대 호르몬 소마토스타틴의 합성 형태, 예를 들어 옥트레오티드 아세테이트,
- [1380] - 폴산의 수준을 감소시키는 약물에 대한 해독제 예컨대 류코보린, 또는 폴린산,
- [1381] - 통증을 위한 작용제 예를 들어 오피에이트 예컨대 모르핀, 디아모르핀 및 펜타닐,
- [1382] - 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예컨대 COX-2 억제제 예를 들어 셀레콕시브, 에토리콕시브 및 루미라콕시브,
- [1383] - 점막염을 위한 작용제 예를 들어 팔리페르민,
- [1384] - 식욕부진, 악액질, 부종 또는 혈전색전성 에피소드를 포함하는 부작용의 치료를 위한 작용제 예컨대 메게스트롤 아세테이트; 및
- [1385] (1) 급진적, 완화적 또는 예방적 목적을 위한 방사선요법 (또는, 보조적 또는 신보조적 (neoadjuvant) 목적을 위함).
- [1386] 본 발명의 조합물에 존재하는 각각의 화합물은 개별적으로 다양한 용량 스케줄로 상이한 경로를 통해 제공될 수 있다. 이에 따라, 각각의 2종 이상의 작용제의 약량학은 상이할 수 있다: 각각은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그의 통상인 일반 지식을 통해, 사용되는 투여 요법 및 조합 요법을 알 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 기존 조합 요법에 따라 투여되는 1종 이상의 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 표준 조합 요법의 예는 하기에 제공된다.
- [1387] 탁산 화합물은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 50 내지 400 mg (mg/m^2), 예를 들어 75 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 파클리탁셀의 경우에 약 175 내지 250 mg/m^2 및 도세탁셀의 경우에 약 75 내지 150 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [1388] 캄프토테신 화합물은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 0.1 내지 400 mg (mg/m^2), 예를 들어 1 내지 300 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 이리노테칸의 경우에 약 100 내지 350 mg/m^2 및 토포테칸의 경우에 약 1 내지 2 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [1389] 항종양 포도필로톡신 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 30 내지 300 mg (mg/m^2), 예를 들어 50 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로, 특히 에토포시드의 경우에 약 35 내지 100 mg/m^2 및 테니포시드의 경우에 약 50 내지 250 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다.
- [1390] 항종양 빈카 알칼로이드는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 2 내지 30 mg (mg/m^2)의 투여량으로, 특히 빈블라스틴의 경우에 약 3 내지 12 mg/m^2 의 투여량으로, 빈크리스틴의 경우에 약 1 내지 2 mg/m^2 의 투여량

으로, 및 비노텔빈의 경우에 약 10 내지 30 mg/m²의 투여량으로 투여된다.

- [1391] 항종양 뉴클레오시드 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 200 내지 2500 mg (mg/m²), 예를 들어 700 내지 1500 mg/m²의 투여량으로, 특히 5-FU의 경우에 200 내지 500mg/m²의 투여량으로, 겐시타빈의 경우에 약 800 내지 1200 mg/m² 및 카페시타빈의 경우에 약 1000 내지 2500 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1392] 알킬화제 예컨대 질소 머스타드 또는 니트로소우레아는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 100 내지 500 mg (mg/m²), 예를 들어 120 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 특히 시클로포스파미드의 경우에 약 100 내지 500 mg/m²의 투여량으로, 클로람부실의 경우에 약 0.1 내지 0.2 mg/kg의 투여량으로, 카르무스틴의 경우에 약 150 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 및 로무스틴의 경우에 약 100 내지 150 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1393] 항종양 안트라시클린 유도체는 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 10 내지 75 mg (mg/m²), 예를 들어 15 내지 60 mg/m²의 투여량으로, 특히 독소루비신의 경우 약 40 내지 75 mg/m²의 투여량으로, 다우노루비신의 경우 약 25 내지 45mg/m²의 투여량으로, 및 이다루비신의 경우 약 10 내지 15 mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1394] 항에스트로젠제는 유리하게는 특정한 작용제 및 치료될 병태에 따라 1일 약 1 내지 100 mg의 투여량으로 투여된다. 타목시펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 요법을 지속하면서, 1일 2회 5 내지 50 mg, 특히 10 내지 20 mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 토레미펜은 유리하게는 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 요법을 계속하면서 1일 1회 약 60mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 아나스트로졸은 유리하게는 1일 1회 약 1mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 드롤록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 20-100mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 랄록시펜은 유리하게는 1일 1회 약 60mg의 투여량으로 경구로 투여된다. 엑세메스탄은 유리하게는 1일 1회 약 25mg의 투여량으로 경구로 투여된다.
- [1395] 항체는 유리하게는 체표면적 제곱 미터당 약 1 내지 5 mg (mg/m²)의 투여량으로, 또는 다른 경우에 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 투여된다. 트라스투주맙은 유리하게는 치료 과정당, 체표면적 제곱 미터당 1 내지 5 mg (mg/m²), 특히 2 내지 4mg/m²의 투여량으로 투여된다.
- [1396] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물이 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 다른 치료제 (특히 1 또는 2종, 보다 특히 1종)와 함께 조합 요법으로 투여되는 경우, 이 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 후자의 경우에, 2종 이상의 화합물은 유리한 또는 상승작용적 효과가 달성되는 것을 보장하기에 충분한 기간 내에 및 그러기에 충분한 양 및 방식으로 투여될 것이다. 순차적으로 투여되는 경우, 이는 짧은 시간 간격으로 (예를 들어, 5-10분의 기간에 걸쳐) 또는 보다 긴 간격으로 (예를 들어, 1, 2, 3, 4시간 또는 그 초과와 시간 간격으로, 또는 필요할 경우 심지어 더 긴 시간 동안 떨어진 간격으로) 투여될 수 있으며, 정확한 투여량 요법은 치료제(들)의 특성에 부합할 수 있다. 이들 투여량은 예를 들어 치료 과정당 1회, 2회 또는 그 초과로 투여될 수 있고, 이는 예를 들어 매 7, 14, 21 또는 28일마다 반복될 수 있다.
- [1397] 조합물의 각 성분에 대한 특정한 투여 방법 및 순서, 및 각각의 투여량 및 요법은 투여되는 특정한 다른 의약 작용제 및 본 발명의 화합물, 그의 투여 경로, 치료되는 특정한 종양 및 치료되는 특정한 숙주에 따라 달라질 것임을 인지할 것이다. 최적의 투여 방법 및 순서, 및 투여량 및 요법은 통상적인 방법을 사용하여 및 본원에 개시된 정보를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [1398] 조합물로서 주어지는 경우에 본 발명에 따른 화합물 및 1종 이상의 다른 항암제(들)의 중량비는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 비 및 정확한 투여량 및 투여 빈도는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 바와 같이, 사용되는 본 발명에 따른 특정 화합물 및 다른 항암제(들), 치료될 특정 상태, 치료될 상태의 중증도, 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 식이, 투여 횟수 및 전반적인 신체 상태, 투여 방식 뿐만 아니라 개체가 섭취할 수 있는 다른 의약에 따라 달라진다. 게다가, 1일 유효량은 치료 대상체의 반응에 따라 및/또는 본 발명의 화합물을 처방하는 의사의 평가에 따라 감소 또는 증가될 수 있음이 명백하다. 본 발명의 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 및 또 다른 항암제에 대한 특정한 중량비는 1/10 내지 10/1, 보다 특히 1/5 내지 5/1, 보다 보다 특히 1/3 내지 3/1의 범위일 수 있다.
- [1399] 본 발명의 화합물은 또한 비-화학요법 치료, 예컨대 방사선요법, 광역학 요법, 유전자요법; 수술 및 제어된 식

이와 병행하여 투여될 수 있다.

- [1400] 본 발명의 화합물은 또한 방사선요법 및 화학요법에 감수성인 종양 세포에서의 치료 용도를 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 "방사선증감제" 및/또는 "화학증감제"로서 사용될 수 있거나, 또 다른 "방사선증감제" 및/또는 "화학증감제"와 조합하여 제공될 수 있다. 한 실시양태에서 본 발명의 화합물은 화학증감제로 사용하기 위한 것이다.
- [1401] 용어 "방사선증감제"는 이온화 방사선에 대한 세포의 감수성을 증가시키고/거나 이온화 방사선으로 치료가능한 질환의 치료를 촉진하기 위한 치료 유효량으로 환자에게 투여되는 분자로서 정의된다.
- [1402] 용어 "화학증감제"는 화학요법에 대한 세포의 감수성을 증가시키고/거나 화학요법제로 치료가능한 질환의 치료를 촉진하기 위한 치료 유효량으로 환자에게 투여되는 분자로서 정의된다.
- [1403] 많은 암 치료 프로토콜은 현재 X선의 방사선과 함께 방사선증감제를 사용한다. X선 활성화된 방사선증감제의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 메트로니다졸, 미소니다졸, 테스메틸미소니다졸, 피모니다졸, 에타니다졸, 니모라졸, 미토마이신 C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, 니코틴아미드, 5-브로모데옥시우리딘 (BUDR), 5- 아이오도데옥시우리딘 (IUDR), 브로모데옥시시티딘, 플루오로데옥시우리딘 (FudR), 히드록시우레아, 시스플라틴, 및 치료상 유효한 유사체 및 그의 유도체.
- [1404] 암의 광역학 요법 (PDT)은 증감제의 방사선 활성화제로서 가시광을 사용한다. 광역학 방사선증감제의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 헤마토포르피린 유도체, 포토프린, 벤조포르피린 유도체, 주석 에티오포르피린, 페오보르비드-a, 박테리오클로로필-a, 나프탈로시아닌, 프탈로시아닌, 아연 프탈로시아닌, 및 치료상 유효한 유사체 및 그의 유도체.
- [1405] 방사선증감제는 치료 유효량의 1종 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있고, 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 방사선증감제의 표적 세포로의 도입을 촉진하는 화합물; 표적 세포에 대한 치료제, 영양소 및/또는 산소의 유량을 제어하는 화합물; 추가의 방사선을 갖거나 갖지 않는 종양에 작용하는 화학요법제; 또는 암 또는 다른 질환을 치료하는 다른 치료상 유효한 화합물.
- [1406] 화학증감제는 치료 유효량의 1종 이상의 다른 화합물과 함께 투여될 수 있고, 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 화학증감제의 표적 세포로의 도입을 촉진하는 화합물; 표적 세포에 대한 치료제, 영양소 및/또는 산소의 흐름을 제어하는 화합물; 암 또는 다른 질환을 치료하기 위한 종양 또는 다른 치료상 유효한 화합물에 작용하는 화학요법제. 칼슘 길항제, 예를 들어 베라파밀은 허용된 화학요법제에 내성을 갖는 종양 세포에서 화학 감수성을 확립하고 약물-감수성 악성종양에서 이러한 화합물의 효능을 강화하기 위한 항신생물제와의 조합에서 유용한 것으로 밝혀졌다.
- [1407] 또 다른 화학요법제와 함께 조합 요법에 사용하는 경우, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 및 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과인 다른 치료제는, 예를 들어 2, 3, 4종 또는 그 초과인 치료제를 함유하는 투여 형태로, 즉 모든 성분을 함유하는 단일 제약 조성물로 함께 제제화될 수 있다. 대안적으로, 개별 치료제는 별도로 제제화된 후, 키트, 임의로는 사용 지침서가 포함된 키트의 형태로 함께 제공될 수 있다.
- [1408] 추가 실시양태 (실시양태 6.1)에서, 본 발명이 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 및 또 다른 치료제, 예를 들어 상기 정의된 바와 같은 또 다른 치료제의 조합물을 제공한다는 것은 상기한 것으로부터 인지될 것이다.
- [1409] 또 다른 실시양태 (실시양태 6.2)에서, 본 발명은 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 상기에 정의된 바와 같은 제약상 허용되는 담체 및 1종 이상의 치료제(들)와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [1410] 추가 실시양태 (실시양태 6.3 내지 6.8)에서, 본 발명은 다음을 제공한다:
- [1411] 6.3 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 치료에 사용하기 위한 (그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한) 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 조합물 또는 실시양태 6.2에 정의된 바와 같은 제약 조성물.
- [1412] 6.4 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 상태, 특히 암의 치료를 위한 (그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하기 위한) 의약의 제조를 위한 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 조합의 용도.
- [1413] 6.5 대상체 (예를 들어 본원에 기재된 질환 또는 상태, 특히 암의 예방 또는 치료 (그의 발생의 완화 또는

감소)를 필요로 하는 포유동물 대상체, 예컨대 인간)에게 치료 유효량의 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 화합물 또는 실시양태 6.2에 정의된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 본원에 기재된 질환 또는 상태, 특히 암을 예방 또는 치료하는 (그의 발생을 완화 또는 감소시키는데 사용하는) 방법.

[1414] 6.6 (예를 들어 환자에서) 종양 세포의 성장을 억제하는데 사용하기 위한 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 조합물 또는 실시양태 6.2에 정의된 바와 같은 제약 조성물.

[1415] 6.7 환자에서 종양 세포의 성장을 억제하기 위한 의학의 제조를 위한 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 조합의 용도.

[1416] 6.8 종양 세포를 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 실시양태 6.1에 정의된 바와 같은 조합물 또는 실시양태 6.2에 정의된 바와 같은 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, (예를 들어 환자에서) 종양 세포의 성장을 억제하는 방법.

[1417] 각각의 실시양태 6.3 내지 6.8에서, 암을 앓고 있는 환자의 치료시 실시양태 0.1 내지 1.179의 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제 (그의 적어도 1종은 항암제)가 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[1418] 추가 실시양태 (실시양태 6.9)에서 본 발명은 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 방사선요법 또는 화학요법과 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방 또는 치료하는 (또는 그의 발생을 완화 또는 감소시키는) 방법.

[1419] 또 다른 실시양태 (실시양태 6.10)에서, 본 발명은 방사선요법 또는 화학요법과 조합으로 암의 예방 또는 치료 (또는 그의 발생의 완화 또는 감소)에 사용하기 위한 실시양태 0.1 내지 1.179 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[1420] 실시예

[1421] 이제 본 발명을 하기 실시예에 기재된 구체적 실시양태를 참조로 설명할 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 화합물은 자동화 명명 패키지, 예컨대 오토놈(AutoNom) (MDL) 또는 명칭에 대한 켐엑손 구조를 사용하여 명명되거나 화학적 공급업체에 의해 명명된다. 실시예에서, 하기 약어가 사용된다:

[1422] 하기 일반적 절차와 유사한 및/또는 비슷한 하기 방법에 의해, 하기 기재된 착수된 화합물을 제조하였다.

[1423] 하기 합성 절차는 사용된 방법의 예시로 제공되고; 주어진 제조에 또는 단계의 경우에서, 사용된 전구체가 반드시 주어진 설명의 단계에 따라 합성된 개별 배치로부터 유래되는 것을 아닐 수 있다.

[1424] 화합물이 2개의 부분입체이성질체 / 에피머의 혼합물로서 기재되는 경우, 입체중심의 배위는 명시되지 않고, 직선에 의해 표시된다.

[1425] 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 명시된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 합성된 화합물은 용매화물, 예를 들어 수화물로 존재할 수 있고/거나 잔류 용매 또는 부수적인 불순물을 함유할 수 있다. 염 형태로서 단리된 화합물은 정수 화학량론적, 즉 모노- 또는 디-염이거나, 또는 중간 화학량론일 수 있다.

[1426] 하기 화합물의 일부를 예를 들어 정제 방법에 사용된 산에 따라, 염으로서 단리하였다. 일부 화합물은 유리 염 기로서 단리하였다.

[1427] 약어

[1428] BINAP, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌; CDI, 1,1'-카르보닐디이미다졸; DCE, 1,2-디클로로에탄; DCM, 디클로로메탄; DIPEA, 디이소프로필에틸아민; DMSO, 디메틸설폭시드; DMF, N,N-디메틸포름아미드; DMAP, -(디메틸아미노)피리딘; EtOAc, 에틸 아세테이트; h, 시간; HATU, N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트; HBTU, 3-[비스(디메틸아미노)메틸리우릴]-3H-벤조트리아졸-1-옥시드 헥사플루오로포스페이트; HCl, 염산; HPLC, 고압 액체 크로마토그래피; LC-MS, 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법; LiHMDS, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; min., 분; MeCN, 아세토니트릴; MS, 질량 분광측정법; NBS, N-브로모숙신이미드; NMR, 핵 자기 공명 분광분석법; PdCl₂(dppf)₂, (1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센)팔라듐(II) 디클로라이드; Pd₂(dba)₃, 트리스(디벤질리덴 아세톤)팔라듐(0); 페트롤, 비점 범위 40 - 60°C을 갖는 석유 에테르 분획; PyBOP, 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트; RT, 실온; 포화., 포화; SCX, 고체 상 양이온 교환 수지; SPhos, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐; S-Phos Pd G3, (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐) [2-(2'-아미노-1,1"-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포

네이트; TBDMSCl, tert-부틸디메틸실릴 클로라이드; TBTU, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라히드로푸란; XPhos, 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소프로필비페닐; XantPhos, 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐.

[1429] 합성 방법

[1430] 모든 출발 물질 및 용매는 상업적 공급원으로부터 획득되거나 또는 문헌 인용에 따라 제조되었다. 달리 언급되지 않는 한 모든 반응은 교반하였다. 유기 용액은 상용적으로 무수 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 수소화는 언급된 조건 또는 수소의 풍선 하에 파르 수소화기인 테일스(Thales) H-큐브 유동 반응기에서 수행하였다. 마이크로웨이브 반응은 가변 전력 마이크로웨이브 조사를 사용하여 일정한 온도로 가열하면서, CEM 디스커버 및 스미스크리에이터 마이크로웨이브 반응기에서 수행하였다. 정상 칼럼 크로마토그래피는 상용적으로 사전-패킹된 실리카 (230-400 메쉬, 40-63 μm) 카트리지를 사용하여 자동화 플래쉬 크로마토그래피 시스템 예컨대 콤비 플래쉬 컴패니언 또는 콤비플래쉬 RF 시스템 상에서 수행하였다. SCX는 슈펠코(Supelco)로부터 구매하고 사용 전에 1M 염산으로 처리하였다. 달리 언급되지 않는 한 정제될 반응 혼합물은 우선 MeOH로 희석하고, 수 방울의 AcOH에 의해 산성으로 제조하였다. 이 용액을 직접적으로 SCX 상에 로딩하고, MeOH로 세척하였다. 이어서, 목적 물질을 MeOH 중 1% NH_3 에 의해 세척함으로써 용리하였다.

[1431] 화합물이 2개의 부분임체이성질체 / 에피머의 혼합물로서 기재되는 경우, 입체중심의 배위는 명시되지 않고, 직선에 의해 표시된다.

[1432] NMR 데이터

[1433] ^1H NMR 스펙트럼이 400 MHz에 브루커 아반스(Bruker Avance) III 분광계 상에서 획득되었다. 또한 클로로포름- d , 디메틸sulfoxide- d_6 또는 테트라메틸실란의 내부 표준의 중앙 피크는 참조로서 사용하였다. NMR 데이터의 경우에, 할당된 양성자의 개수가 분자 내 양성자의 이론적 개수 미만일 때, 명백하게 누락된 신호(들)는 용매 및/또는 물 피크에 의해 가려진 것으로 가정하였다. 추가로, 스펙트럼을 양성자성 NMR 용매에서 수득한 경우, NH 및/또는 OH 양성자와 용매와의 교환이 발생하고, 따라서 이러한 신호는 정상적으로 관찰되지 않는다.

[1434] 분석용 및 정제용 LC-MS 시스템

[1435] 분석용 LC-MS 시스템 및 방법 설명

[1436] 하기 실시예에서, 화합물을 하기 기재된 시스템 및 작동 조건을 사용하여 질량 분광분석법에 의해 특징화하였다. 상이한 동위원소를 갖는 원자가 존재하고 단일 질량이 인용된 경우, 화합물에 대해 인용된 질량은 단일동위원소 질량이다 (즉, ^{35}Cl ; ^{79}Br 등).

[1437] 워터스 플랫폼 LC-MS 시스템:

[1438] HPLC 시스템: 워터스 2795

[1439] 질량 분광 검출기: 마이크로매스 플랫폼 LC

[1440] PDA 검출기: 워터스 2996 PDA

[1441] · 플랫폼 MS 조건:

[1442] 모세관 전압: 3.6 kV (ES 음성 상에서 3.40 kV)

[1443] 콘 전압: 30 V

[1444] 소스 온도: 120 $^{\circ}\text{C}$

[1445] 스캔 범위: 125-800 amu

[1446] 이온화 모드: 전기분무 양성 또는

[1447] 전기분무 음성 또는

[1448] 전기분무 양성 및 음성

[1449] 워터스 프랙션링스 LC-MS 시스템:

[1450] HPLC 시스템: 2767 오토샘플러 - 2525 2원 구매 펌프

[1451]	질량 분광 검출기:	워터스 ZQ
[1452]	PDA 검출기:	워터스 2996 PDA
[1453]	· 프랙션링스 MS 조건:	
[1454]	모세관 전압:	3.5 kV (ES 음성 상에서 3.25 kV)
[1455]	콘 전압:	40 V (ES 음성 상에서 25 V)
[1456]	소스 온도:	120 °C
[1457]	스캔 범위:	125-800 amu
[1458]	이온화 모드:	전기분무 양성 또는
[1459]		전기분무 음성 또는
[1460]		전기분무 양성 및 음성
[1461]	애질런트 1200SL-6140 LC-MS 시스템 - RAPID:	
[1462]	HPLC 시스템:	애질런트 1200 시리즈 SL
[1463]	질량 분광 검출기:	애질런트 6120 또는 6140 단일 사중극자
[1464]	제2 검출기:	애질런트 1200 MWD SL
[1465]	· 애질런트 MS 조건:	
[1466]	모세관 전압:	ES 양성 상에서 4000V (ES 음성 상에서 3500V)
[1467]	프래그멘터/획득:	100
[1468]	획득:	1
[1469]	건조 기체 유동:	7.0 L/분
[1470]	기체 온도:	345 °C
[1471]	네블라이저 압력:	35 psig
[1472]	스캔 범위:	125-800 amu
[1473]	이온화 모드:	전기분무 양성-음성 스위칭
[1474]	· 칼럼:	
[1475]	다양한 상업적으로 입수가 가능한 칼럼 - 비키랄 및 키랄 둘 다 -을 이동상, 유기 개질제 및 pH의 변화와 함께, 이들이 넓은 범위의 선택성의 관점에서 가장 큰 범위를 포함할 수 있도록 사용할 수 있다. 모든 칼럼을 제조업체가 권장한 작동 조건에 따라 사용하였다. 예를 들어, 워터스로부터의 칼럼 (X셀렉트 CSH C18, 2.5 µm, 4.6x30 mm; 엑스브리지 BEH C18, 2.5 µm, 4.6x30를 포함하나 이에 제한되지 않음).	
[1476]	정제용 LC-MS 시스템 및 방법 설명	
[1477]	정제용 LC-MS는 유기 소분자 예컨대 본원에 기재된 화합물의 정제에 사용된 표준이고 효과적인 방법이다. 액체 크로마토그래피 (LC) 및 질량 분광측정법 (MS)을 위한 방법은 변경되어 조 물질의 더 우수한 분리 및 MS에 의한 샘플의 개선된 검출을 제공할 수 있다. 정제용 구매 LC 방법의 양 최적화는 샘플의 개선된 검출은 칼럼, 휘발성 용리액 및 재지제, 및 구매를 변경하는 것을 포함할 것이다. 정제용 LC-MS 방법을 최적화한 다음, 화합물을 정제하는데 이를 사용하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 및 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9]에 기재되어 있다.	
[1478]	정제용 LC-MS를 통해 화합물을 정제하는 여러 시스템이 하기 기재되어 있으나, 관련 기술분야의 통상의 기술자	

는 기재된 것에 대한 대안적 시스템 및 방법이 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 본원에 제공된 정보로부터, 또는 대안적 크로마토그래피 시스템을 사용하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 화합물을 정제용 LC-MS에 의해 정제할 수 있다.

- [1479] 워터스 프랙션링스 시스템:
- [1480] · 하드웨어:
- [1481] 2767 이중 루프 오토샘플러/분획 수집기
- [1482] 2525 정제용 펌프
- [1483] 칼럼 선택을 위한 CFO (칼럼 유체 조직화기)
- [1484] 구성 펌프로서의 RMA (워터스 시약 매니저)
- [1485] 워터스 ZQ 질량 분광계
- [1486] 워터스 2996 사진 다이오드 어레이 검출기
- [1487] 워터스 ZQ 질량 분광계
- [1488] · 워터스 MS 구동 조건:
- [1489] 모세관 전압: 3.5 kV (ES 음성 상에서 3.2 kV)
- [1490] 콘 전압: 25 V
- [1491] 소스 온도: 120 °C
- [1492] 스캔 범위: 125-800 amu
- [1493] 이온화 모드: 전기분무 양성 또는
- [1494] 전기분무 음성
- [1495] 애질런트 1100 LC-MS 정제용 시스템:
- [1496] · 하드웨어:
- [1497] 오토샘플러: 1100 시리즈 "정제용ALS"
- [1498] 펌프: 정제용 유동 구배를 위한 1100 시리즈 "프랩펌프" 및 정제용 유동에서의 개질제 펌핑을 위한 1100 시리즈 "쿼트펌프"
- [1499] UV 검출기: 1100 시리즈 "MWD" 다중 파장 검출기
- [1500] MS 검출기: 1100 시리즈 "LC-MSD VL"
- [1501] 분획 수집기: 2 x "정제용-FC"
- [1502] 구성 펌프: "워터스 RMA"
- [1503] 애질런트 활성 스플리터
- [1504] · 애질런트 MS 구동 조건:
- [1505] 모세관 전압: 4000 V (ES 음성 상에서 3500 V)
- [1506] 프래그멘터/획득: 150/1
- [1507] 건조 기체 유동: 12.0 L/분
- [1508] 기체 온도: 350 °C
- [1509] 네블라이저 압력: 50 psig
- [1510] 스캔 범위: 125-800 amu
- [1511] 이온화 모드: 전기분무 양성 또는

[1512] 전기분무 음성

[1513] · 칼럼:

[1514] 다양한 상업적으로 입수가 가능한 칼럼 - 비키랄 및 키랄 둘 다 -을 이동상, 유기 개질제 및 pH의 변화와 함께, 이들이 넓은 범위의 선택성의 관점에서 가장 큰 범위를 포함할 수 있도록 사용할 수 있다. 모든 칼럼을 제조업체가 권장한 작동 조건에 따라 사용하였다. 전형적으로, 5 마이크로미터 입자 크기의 칼럼을 이용가능한 경우에 사용하였다. 예를 들어, 워터스로부터의 칼럼 (엑스브리지(XBridge)TM Prep OBDTM C18 및 페닐; X셀렉트 CSH C18, 5 μ m, 19x50 mm; 엑스브리지 BEH C18, 5 μ m, 19x50 mm; 아틀란티스(Atlantis)[®] Prep T3 OBDTM 및 선파 이어(Sunfire)TM Prep OBD C18 5 μ m 19 x 100 mm을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 페노메넥스(Phenomenex) (시너지(Synergy) MAX-RP 및 룩스(LUX)TM 셀룰로스-2를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 아스텍(Astec) (V, V2 및 T2를 포함하지만 이에 제한되지 않는 키로바이오틱(Chirobiotic)TM 칼럼) 및 다이셀(Diacel)[®] (키랄팩(Chiralpak)[®] AD-H를 포함하지만 이에 제한되지 않음)이 스크리닝을 위해 이용가능하다.

[1515] · 용리액:

[1516] 칼럼 분리 성능을 최적화하기 위해 이동상 용리액을 칼럼 제조업체가 권장한 고정상 제한과 함께 선택하였다. 전형적 용리액은 0.1% 수성 포름산에서 MeCN 중 0.1% 포름산의 구매 또는 수성 10 mM 중탄산암모늄 중 MeCN의 구매를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1517] · 방법:

[1518] 비키랄 정제용 크로마토그래피

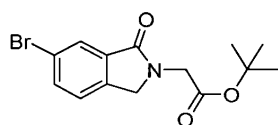
[1519] 기재된 화합물 실시예는 문헌 [Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007]에 기재된 바와 같은 권장사항에 따라 개발된 방법을 사용하여, 명시된 경우, HPLC 정제가 진행되었다.

[1520] 키랄 정제용 크로마토그래피

[1521] 키랄 고정상 (CSP)을 사용하는 정제용 분리는 거울상이성질체 혼합물의 분할에 적용되는 천연 기술이다. 동등하게, 이를 부분입체이성질체 및 비키랄 분자의 분리에 적용할 수 있다. CSP 상에서 정제용 키랄 분리를 최적화한 다음, 화합물을 정제하는데 이를 사용하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌 [Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998]에 기재되어 있다.

[1522] 중간체의 합성

[1523] 제조예 1: tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

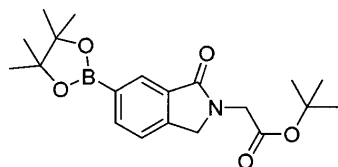


[1524]

[1525] DMF 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (20 g, 94 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (16.94 ml, 113 mmol)의 현탁액 (320 mL)을 빙조에서 냉각시켰다. 수소화나트륨 (4.53 g, 113 mmol)을 조심스럽게 여러 부분으로 첨가하고, 반응물을 실온으로 3시간 동안 천천히 가온되도록 하였다. 반응물을 첨가 NH₄Cl의 포화 용액 (650 mL)에 의해 켄칭하고, 조 생성물을 DCM (2 x 650 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (4 x 650 mL) 및 염수 (2 x 650 mL)로 세척하였다. 혼합물을 상 분리기 카트리지에 통과시키고, 유기 상을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (40.1 g)을 암오렌지색 반고체로서 수득하였다. 조 생성물 30g을 크로마토그래피 (SiO₂, 2 x 220 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (19.5 g, 77%)로서 수득하였다.

[1526] LC-MS: [M-tBu+H]⁺ = 270/272.

[1527] 제조예 2: tert-부틸 2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트



[1528]

[1529]

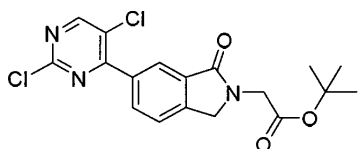
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 디클로로메탄 (1.459 g, 1.751 mmol)과의 착물을 1-4-디옥산 (200 mL) 중 tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (19.23 g, 58.4 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (17.79 g, 70.0 mmol) 및 아세트산칼륨 (11.57 g, 117 mmol)의 탈기된 용액 (용액을 통해 질소를 버블링하여)에 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 밤새 에 대해 질소하에 90℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (600 mL)와 물 (600 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (600 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (1 L)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (27.3 g)을 수득하였으며, 이를 이소헥산으로 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (17.1 g, 75%)로서 수득하였다.

[1530]

LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu} + \text{H}]^+ = 318$.

[1531]

제조예 3: tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트



[1532]

[1533]

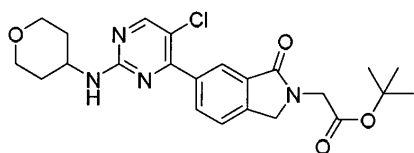
1,4-디옥산:물 (160 mL, 3:1) 중 tert-부틸 2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (17.1 g, 44.0 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (7.4 mL, 66.2 mmol) 및 탄산칼륨 (12.28 g, 88 mmol)의 혼합물을 질소를 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.57 g, 2.199 mmol)을 첨가하고, 질소에 의해 탈기를 10분 동안 계속하였다. 이어서, 반응물을 질소 하에 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (500 mL)로 희석하고, 조 생성물을 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 L)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (SiO_2 , 2 x 220 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (12.04 g, 62%)로서 수득하였다.

[1534]

LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu} + \text{H}]^+ = 338$.

[1535]

제조예 4: tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



[1536]

[1537]

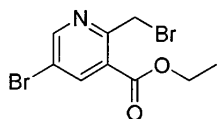
옥산-4-아민 (5 mL, 48.3 mmol)을 1,4-디옥산 (100 mL) 중 tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (12 g, 27.1 mmol) 및 DIPEA (11.95 mL, 67.7 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 70℃에서 72시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (450 mL)을 첨가하였다. 조 생성물을 EtOAc (2 x 450 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (600 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (15.6 g)을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 220 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 미반응 출발 물질 (1.8 g, 16%)을 무색 고체로서, 그리고 표제 화합물을 무색 고체 (8.86 g, 70.6%)로서 수득하였다.

[1538] LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 403$.

[1539] 추가의 표제 화합물 (1.52 g, 76%)을 상기 기재된 동일한 절차에 따라 회수된 출발 물질을 사용하여 수득할 수 있었다.

[1540] LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

[1541] 제조예 5: 에틸 5-브로모-2-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실레이트

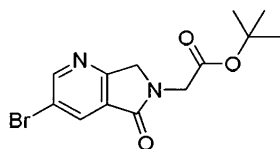


[1542]

[1543] 사염화탄소 (50 mL, 518 mmol) 중 에틸 5-브로모-2-메틸피리딘-3-카르복실레이트 (5.0 g, 20.48 mmol) 및 NBS (5.1 g, 28.7 mmol)의 혼합물을 100℃ (외부 온도)로 가열하였다. 벤조일 퍼옥사이드 (0.143 g, 0.443 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척한 다음, 상 분리기 카트리지를 통해 여과하였다. 이어서, 유기 분획을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 황색 오일 (6.7 g)로서 수득하였으며, 이를 실리카에 건식 로딩하였다. 조 생성물을 이소-헥산) 중 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0 - 100% (10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (3.8 g, 50%)로서 수득하였다.

[1544] LC-MS: $[M+H]^+ = 322/324/326$

[1545] 제조예 6: tert-부틸 2-{3-브로모-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일}아세테이트



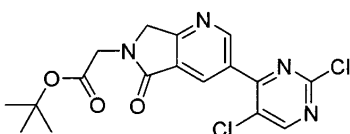
[1546]

[1547] tert-부틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 (2.578 g, 15.38 mmol)를 아세트니트릴 (60.0 mL, 1149 mmol) 중 에틸 5-브로모-2-(브로모메틸)피리딘-3-카르복실레이트 (3.8 g, 10.24 mmol) 및 DIPEA (5.4 mL, 30.9 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 75℃로 밤새 가열하였다. 총 16.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각 되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)와 NH_4Cl 의 포화 용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 분획을 NH_4Cl (50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 오렌지색 고체 (3.4 g)로서 수득하였다. 고체를 실리카에 건식 로딩하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (1.28 g, 37.8%)로서 수득하였다.

[1548] LC-MS: $[M+H]^+ = 327/329$.

[1549] 주: THF를 또한 반응에 대한 용매로서 사용할 수 있었다.

[1550] 제조예 7: tert-부틸 2-[3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]아세테이트



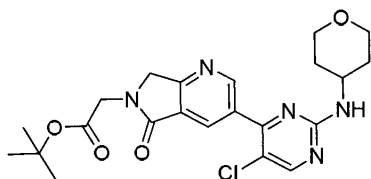
[1551]

[1552] 아세트산칼륨 (0.764 g, 7.78 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (1.48 g, 5.83 mmol)을 1,4-디옥산 (40.0 mL, 468 mmol) 중 tert-부틸 2-{3-브로모-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일}아세테이트 (1.28 g,

3.87 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고, 질소로 10분 동안 탈기하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.114 g, 0.156 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 가열하였다. 3.5시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (70 mL)과 물 (70 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 분획을 물 (50 mL) 및 염수 (3 x 50 mL)로 세척한 다음, 상 분리 카트리지를 통해 여과하였다. 유기 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 흑색 고체로서 수득하였다. 보로네이트 에스테르 중간체를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293$ (주: 보론산 에스테르에 대한 질량은 관찰되지 않음 - 생성물을 LC-MS 조건 하에 보론산으로 가수분해하는 것이 가능함). 1,4-디옥산 (30.0 mL, 351 mmol) 및 물 (10.0 mL, 555 mmol) 중 조 tert-부틸 2-[5-옥소-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]아세테이트 (1.448 g, 3.87 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.670 mL, 5.84 mmol) 및 탄산칼륨 (1.07 g, 7.74 mmol)의 혼합물을 질소로 40℃에서 탈기하였다. 10분 후, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.150 g, 0.130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc (75 mL)와 물 (75 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 조 생성물을 EtOAc (75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 암색 오일 (3.17 g)로서 수득하였다. 조 생성물을 실리카 상에 건식 로딩하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, DCM 중 0 - 100% (DCM 중 1% MeOH))에 의해 정제하였다. 생성물을 추가로 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 검 (0.729 g, 44%)로서 수득하였다.

[1553] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$.

[1554] 제조예 8: tert-부틸 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세테이트

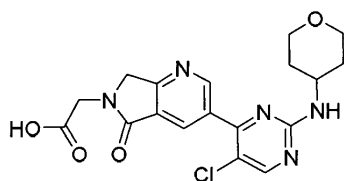


[1555]

[1556] EtOH (10 mL) 중 tert-부틸 2-[3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]아세테이트 (0.729 g, 1.697 mmol), 옥산-4-아민 (0.265 mL, 2.56 mmol) 및 DIPEA (0.740 mL, 4.24 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 추가의 옥산-4-아민 (0.1 mL, 0.966 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.292 mmol)를 첨가하였다. 총 5시간 후, 추가의 옥산-4-아민 (0.1 mL, 0.966 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.292 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (40 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 암황색 발포체 (0.758 g, 92%)로서 수득하였다.

[1557] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$.

[1558] 제조예 9: 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산



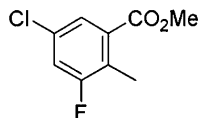
[1559]

[1560] TFA (4.0 mL, 51.9 mmol)를 DCM (20 mL, 311 mmol) 중 tert-부틸 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세테이트 (0.758 g, 1.566 mmol)의 교반 용액에 첨가하

였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시킨 다음, 톨루엔 (3 x 30 mL)과 공비혼합하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 생성된 고체를 여과하고, 디에틸 에테르 (3 x 20 mL)로 세척하고, 40℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체 (0.607 g, 86%)로서 수득하였다.

[1561] LC-MS: $[M+H]^+ = 404$.

[1562] 제조예 10: 메틸 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조에이트

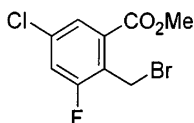


[1563]

[1564] 아이오도메탄 (1.04 mL, 16.6 mmol)을 DMF 중 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조산 (1.57 g, 8.3 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.30 g, 16.6 mmol)의 현탁액 (30 mL)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 탄산 칼륨 (1.15 g, 8.3 mmol) 및 아이오도메탄 (0.52 mL, 8.3 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 반응물을 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 (50 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 디에틸 에테르 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 조 물질과 합하고, 상기 기재된 제2 실험에 따른 절차로부터 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조산 (0.50 g, 2.7 mmol)으로부터 제조하였다. 혼합물을 염수 (4x100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 연녹색 오일 (2.18 g, 94%)로서 수득하였다.

[1565] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.64 (1H, dd), 7.62 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.35 (3H, d).

[1566] 제조예 11: 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로-3-플루오로벤조에이트

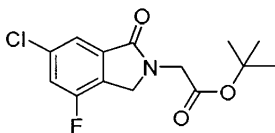


[1567]

[1568] N-브로모숙신이미드 (2.30 g, 12.9 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (75%, 0.174 g, 0.54 mmol)를 클로로포름 (100 mL) 중 메틸 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조에이트 (2.18 g, 10.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥산 (100 mL)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-30% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (2.34 g, 70% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[1569] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) 7.80 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 4.97 (2H, d), 3.99 (3H, s).

[1570] 제조예 12: tert-부틸 2-(6-클로로-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

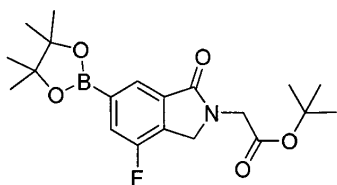


[1571]

[1572] 디이소프로필에틸아민 (1.86 mL, 10.7 mmol) 및 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로-3-플루오로벤조에이트 (1 g, 3.55 mmol)를 아세트니트릴 중 tert-부틸글리신 히드로클로라이드 (0.893 g, 5.33 mmol)의 현탁액 (20 mL)에 첨가하였다. 생성된 용액을 75℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 및 1 M 염산 (25 mL) 중에 용해시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (823 mg, 77%)로서 수득하였다.

[1573] LC-MS: $[M+Na]^+ = 322$.

[1574] 제조예 13: tert-부틸 2-[4-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

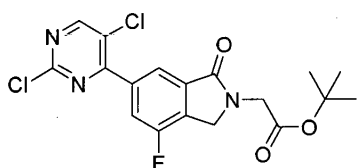


[1575]

[1576] 반응 튜브에 tert-부틸 2-(6-클로로-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (335 mg, 1.12 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (341 mg, 1.34 mmol), 아세트산칼륨 (329 mg, 3.35 mmol) 및 XPhos G3 (19 mg, 0.02 mmol)을 채웠다. 튜브를 배기시키고 질소 (3x)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (2.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 110℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 셀라이트의 패드에 통과시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 용리시키고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (467 mg, 정량적 수율, 95% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1577] LC-MS: $[M+Na]^+ = 414$.

[1578] 제조예 14: tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

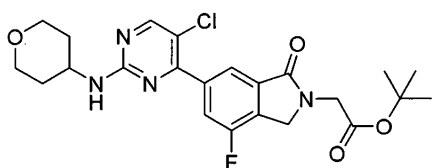


[1579]

[1580] 1,4-디옥산 (1.2 mL) 및 2 M 수성 탄산칼륨 용액 (0.51 mL, 1.0 mmol)의 혼합물 중 tert-부틸 2-[4-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (200 mg, 0.51 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.086 mL, 0.77 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (30 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 탈기를 10분 동안 계속하였다. 혼합물을 90℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (139 mg, 61% 수율, 93% 순도)로서 수득하였다.

[1581] LC-MS: $[M+Na]^+ = 434$.

[1582] 제조예 15: tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



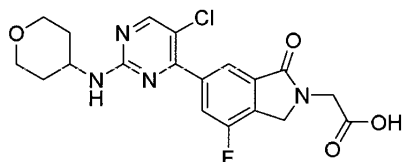
[1583]

[1584] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (139 mg, 0.34 mmol), 옥산-4-아민 (0.070 mL, 0.67 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.85 mmol)의 용액을 85℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기

상을 1 M 염산 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (102 mg, 62%)로서 수득하였다.

[1585] LC-MS: [M+H]⁺ = 477.

[1586] 제조예 16: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산

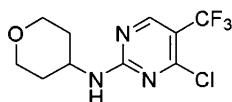


[1587]

[1588] 트리플루오로아세트산 (0.8 mL, 10.4 mmol)을 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (102 mg, 0.21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔 (3 x 5 mL) 및 아세트니트릴 (10 mL)과 공비혼합하여 표제 화합물 (93 mg, 정량적 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1589] LC-MS: [M+H]⁺ = 421.

[1590] 제조예 17: 4-클로로-N-(옥산-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



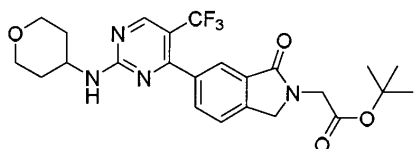
[1591]

[1592] THF (130 mL) 중 옥산-4-아민 (2.1 mL, 20.3 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.25 mL, 23.9 mmol)의 용액을 0 °C에서 THF (130 mL) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (2.7 mL, 19.7 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.66 g, 29%) 및 그의 위치이성질체 2-클로로-N-(옥산-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 (1.23 g, 22%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1593] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.63-8.53 (2H, m), 4.05-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 1.84-1.74 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m).

[1594] LC-MS: [M+H]⁺ = 284.

[1595] 제조예 18: tert-부틸 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



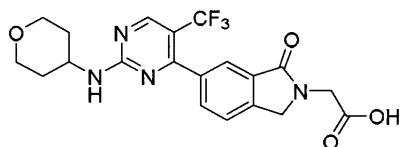
[1596]

[1597] 1,4-디옥산 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (202 mg, 0.53 mmol), 4-클로로-N-(옥산-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (224 mg, 0.80 mmol) 및 탄산칼륨 (147 mg, 1.06 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. XPhos Pd G3 (14 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고, 탈기를 10분 동안 계속하였다. 이어서, 반응물을 90 °C로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을

에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (142 mg, 35%)로서 수득하였다.

[1598] LC-MS: [M+H]⁺ = 493.

[1599] 제조예 19: 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산

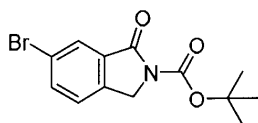


[1600]

[1601] 트리플루오로아세트산 (1 mL, 13.0 mmol)을 DCM (4 mL) 중 tert-부틸 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (135 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔 (3 x 10 mL)으로 공비혼합하고, 디에틸 에테르로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (76 mg, 53%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1602] LC-MS: [M+H]⁺ = 437.

[1603] 제조예 20: tert-부틸 6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트

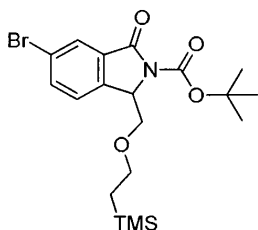


[1604]

[1605] di-tert-부틸 디카르보네이트 (2.47 g, 11.3 mmol)를 DCM 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (2.00 g, 9.43 mmol), DMAP (0.058 g, 0.47 mmol) 및 트리에틸아민 (1.58 mL, 11.3 mmol)의 현탁액 (50 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물 (50 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 50-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.44 g, 81%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1606] LC-MS: [M+Na]⁺ = 334.

[1607] 제조예 21: tert-부틸 5-브로모-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트



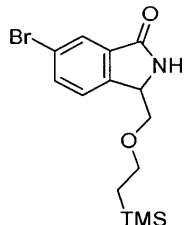
[1608]

[1609] LiHMDS (THF 중 1 M, 7.69 mL, 7.69 mmol)을 -78°C에서 THF (50 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트 (2.00 g, 6.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, -50°C로 10분 동안 가온하고, -78°C로 냉각시켰다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (2.27 mL, 12.8 mmol)를 적가하고, 혼합물을 0°C로 2시간의 기간에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척

하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (950 mg, 33%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1610] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$.

[1611] 제조예 22: 6-브로모-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

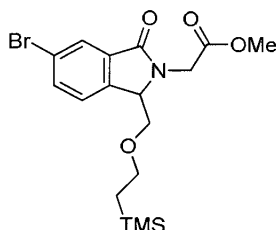


[1612]

[1613] HCl의 용액 (1,4-디옥산 중 4 M, 8 mL, 32 mmol)을 tert-부틸 5-브로모-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카복실레이트 (950 mg, 2.15 mmol)에 0℃에서 적가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (707 mg, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1614] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342$.

[1615] 제조예 23: 메틸 2-(5-브로모-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

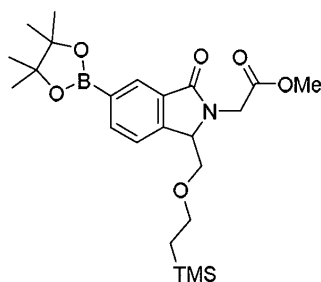


[1616]

[1617] 수소화나트륨 (미네랄 오일, 99 mg 중 60% 분산액, 2.5 mmol)을 0℃에서 THF (17 mL) 중 6-브로모-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (707 mg, 2.07 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 메틸 2-브로모아세테이트 (0.27 mL, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2x40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (590 mg, 69%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1618] LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 436$.

[1619] 제조예 24: 메틸 2-[3-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

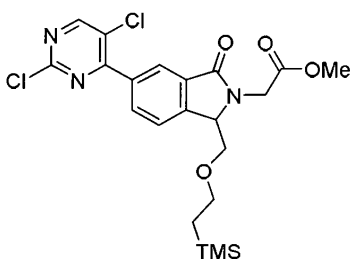


[1620]

[1621] 반응 튜브에 메틸 2-(5-브로모-3-옥소-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (600 mg, 1.45 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (441 mg, 1.74 mmol), 아세트산칼륨 (426 mg, 4.34 mmol) 및 XPhos Pd G3 (25 mg, 0.029 mmol)을 채웠다. 튜브를 배기시키고 질소 (3x)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (2.9 mL)을 첨가하고, 혼합물을 90℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석한 다음, 셀라이트의 패드에 통과시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 용리시켰다. 여과물을 농축시킨 후, 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (635 mg, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1622] LC-MS: $[M+Na]^+ = 484$.

[1623] 제조예 25: 메틸 2-[5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-옥소-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

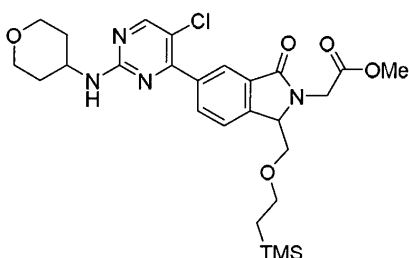


[1624]

[1625] 1,4-디옥산 (3.5 mL) 및 2 M 수성 탄산칼륨 용액 (1.39 mL, 2.77 mmol)의 혼합물 중 메틸 2-[3-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (640 mg, 1.39 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.233 mL, 2.08 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (80 mg, 0.069 mmol)을 첨가하고, 탈기를 10분 동안 계속하였다. 혼합물을 90℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (370 mg, 54%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1626] LC-MS: $[M+Na]^+ = 504$.

[1627] 제조예 26: 메틸 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-1-([2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

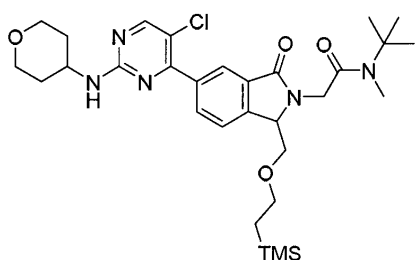


[1628]

[1629] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 메틸 2-[5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (200 mg, 0.415 mmol), 옥산-4-아민 (0.086 mL, 0.83 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.04 mmol)의 용액을 85℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M 염산 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 66%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1630] LC-MS: [M+H]⁺ = 547.

[1631] 제조예 27: N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드

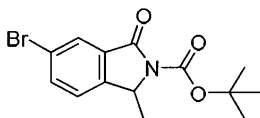


[1632]

[1633] 수산화리튬의 용액 (1 M 수성, 0.091 mL, 0.091 mmol)을 THF (1.4 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 메틸 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (50 mg, 0.091 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 1 M 염산에 의해 pH ~3로 산성화시켰다. 생성된 무색 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (5 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DCM (1.8 mL) 및 DMF (0.2 mL) 중에 현탁시켰다. HATU (42 mg, 0.11 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.048 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, N-tert-부틸-메틸아민 (0.012 mL, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M 염산 (50 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL), 염수 (3x50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (50 mg, 82% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[1634] LC-MS: [M+H]⁺ = 602.

[1635] 제조예 28: tert-부틸 5-브로모-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트

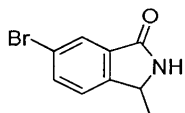


[1636]

[1637] LiHMDS (THF 중 1M, 3.52 mL, 3.52 mmol)을 -78℃에서 THF (15 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트 (제조예 20) (1.00 g, 3.20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (0.22 mL, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 45분 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄 용액 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (332 mg, 31%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1638] LC-MS: [M-tBu+H]⁺ = 270.

[1639] 제조예 29: 6-브로모-3-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

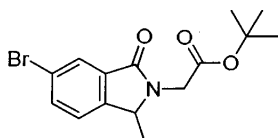


[1640]

[1641] 트리플루오로아세트산 (0.50 mL, 6.5 mmol)을 DCM 중 tert-부틸 5-브로모-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카복실레이트 (330 mg, 0.991 mmol)의 혼합물 (5 mL)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 톨루엔 (2x5 mL)과 공비혼합하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (10 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (174 mg, 75%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1642] LC-MS: [M+H]⁺ = 226.

[1643] 제조예 30: tert-부틸 2-(5-브로모-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

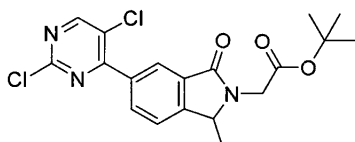


[1644]

[1645] 제조예 1에 따라 6-브로모-3-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (170 mg, 0.752 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (0.13 mL, 0.90 mmol)로부터 제조하였다. 표제 화합물 (218 mg, 80%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1646] LC-MS: [M-tBu+H]⁺ = 284.

[1647] 제조예 31: tert-부틸 2-[5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

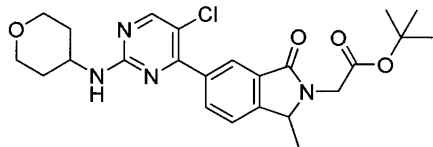


[1648]

[1649] 1,4-디옥산 중 tert-부틸 2-(5-브로모-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (215 mg, 0.632 mmol), 아세트산칼륨 (186 mg, 1.90 mmol)의 혼합물 (4 mL)을 질소로 10분 동안 탈기한 후, 비스(피나콜레이트)디보론 (193 mg, 0.758 mmol) 및 PdCl₂(dppf)₂ (23 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 100℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산 (1 mL) 중에 용해시키고, 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물의 혼합물 (1 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (85 mg, 0.47 mmol) 및 탄산칼륨 (86 mg, 0.62 mmol)의 탈기된 혼합물에 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (18 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 26%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1650] LC-MS: [M-tBu+H]⁺ = 352.

[1651] 제조예 32: tert-부틸 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

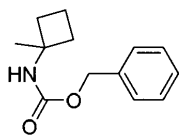


[1652]

[1653] 에탄올 (0.75 mL) 중 tert-부틸 2-[5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (32 mg, 0.078 mmol), 옥산-4-아민 (0.012 mL, 0.12 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.041 mL, 0.24 mmol)의 혼합물을 80℃로 3일 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-3% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 50% 수율, 85% 순도)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1654] LC-MS: [M+H]⁺ = 473.

[1655] 제조예 33: 벤질 (1-메틸시클로부틸)카르바메이트

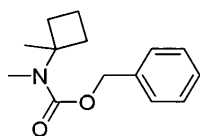


[1656]

[1657] DIPEA (474 μl, 2.71 mmol)를 THF (20 mL) 중 1-메틸시클로부탄아민 히드로클로라이드 (150 mg, 1.233 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 벤질 클로로포르메이트 (194 μl, 1.357 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1M HCl (50 mL), NaHCO₃ (50 mL)의 포화 수용액, 염수 (50 mL)로 연속적으로 세척하고, 소수성 상 분리를 통해 건조시켰다. 유기 추출물을 진공 하에 농축시켜 벤질 (1-메틸시클로부틸)카르바메이트 (288 mg, 72% (68% 순도))를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1658] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 - 7.30 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (br. s, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); (32wt% 벤질 클로로포르메이트).

[1659] 제조예 34: 벤질 메틸(1-메틸시클로부틸)카르바메이트



[1660]

[1661] 수산화나트륨 (미네랄 오일, 79 mg 중 60%, 1.97 mmol)을 DMF (2 mL) 중 벤질 (1-메틸시클로부틸)카르바메이트 (288 mg, 1.313 mmol)의 용액에 0℃에서 여러 부분으로 첨가하고, 메틸 아이오다이드 (99 μl, 1.576 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc (5 mL)로 희석하고, 물 (4 x 10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 벤질 메틸(1-메틸시클로부틸)카르바메이트 (154 mg, 50%)를 투명한 무색 오일로서 수득하였다.

[1662] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 1.93 - 1.91 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

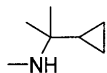
[1663] 제조예 35: N,1-디메틸시클로부탄-1-아민



[1664]

[1665] EtOAc (6 mL) 중 벤질 메틸(1-메틸시클로부틸)카르바메이트 (154 mg, 0.660 mmol)의 용액을 H-큐브 (10% Pd-C, 완전한 H₂ 모드, 실온, 1 mL/분)에서 1시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 후속 단계에 추가의 처리 없이 사용하였다.

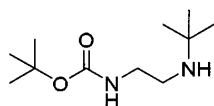
[1666] 제조예 36: 2-시클로프로필-N-메틸프로판-2-아민



[1667]

[1668] 제조예 33-35에 기재된 바와 같이 유사한/비슷한 절차에 따라서 2-시클로프로필프로판-2-아민로부터 제조하였다.

[1669] 제조예 37: tert-부틸 (2-(tert-부틸아미노)에틸)카르바메이트

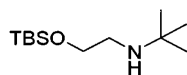


[1670]

[1671] DMF (6 mL) 중 4Å 분자체 비드 (~2 g)의 교반 현탁액을 수산화세슘 1수화물 (1148 mg, 6.84 mmol)로 처리하고, 10분 동안 교반하였다. 현탁액을 tert-부틸아민 (718 µL, 6.84 mmol)로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (1800 mg, 8.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 증발시키고, 잔류물을 에테르 (20 mL)에 용해시키고, 염수 (20 mL), 물 (20 mL)로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 증발시켜 tert-부틸 (2-(tert-부틸아미노)에틸)카르바메이트 (680 mg, 1.572 mmol, 23.0%)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1672] LC-MS: [M+H]⁺ = 217.

[1673] 제조예 38: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-메틸프로판-2-아민

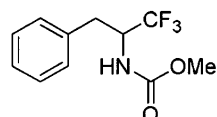


[1674]

[1675] TBDMSCl (577 mg, 3.83 mmol)을 DMF (6 mL) 중 2-(tert-부틸아미노)에탄올 (305 mg, 2.55 mmol) 및 이미다졸 (521 mg, 7.65 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이미다졸 (521 mg, 7.65 mmol)의 추가량을 첨가하고, 이어서 TBDMS-Cl (577 mg, 3.83 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (3 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)-2-메틸프로판-2-아민을 오일 (104 mg, 17%)로서 수득하였다.

[1676] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.58 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.16 (br. s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[1677] 제조예 39: 메틸 (1,1,1-트리플루오로-3-페닐프로판-2-일)카르바메이트



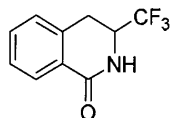
[1678]

[1679] 메틸 클로로포르메이트 (0.343 mL, 4.44 mmol)를 클로로포름 (80 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-3-페닐프로판-2-아민 (840 mg, 4.44 mmol) 및 피리딘 (1.44 mL, 17.8 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 빙수 (30 mL)를 혼합물에 천천히 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 클로로포름 (2x30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 3 M 염산 (2x50 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이소-헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합

물 (906 mg, 3.59 mmol, 81%)을 무색 침상물로서 수득하였다.

[1680] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.94 (1H, d), 7.34-7.28 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 4.47-4.31 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.04 (1H, dd), 2.77 (1H, dd).

[1681] 제조예 40: 3-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온

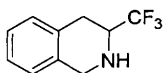


[1682]

[1683] 폴리인산 (14.2 g, 145 mmol) 중 메틸 (1,1,1-트리플루오로-3-페닐프로판-2-일)카르바메이트 (550 mg, 2.23 mmol)의 용액을 140℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 빙수 (40 mL)에 붓고, 클로로포름 (3x25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이소-헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (232 mg, 48%)을 무색 침상물로서 수득하였다.

[1684] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216$.

[1685] 제조예 41: 3-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

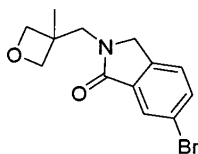


[1686]

[1687] THF (15 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온 (200 mg, 0.93 mmol)의 용액을 THF (15 mL) 중 보란 THF 착물 (THF 중 1 M, 6.5 mL, 6.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 70℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 메탄올 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (20 mL) 및 6 M 염산 (20 mL)에 용해시키고, 65℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 10% 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 10으로 염기성화시켰다. 혼합물을 DCM (3x20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올로 세척한 다음, 생성물을 메탄올 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (125 mg, 67%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1688] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202$.

[1689] 제조예 42: 6-브로모-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



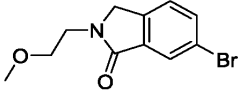
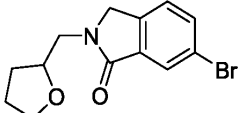
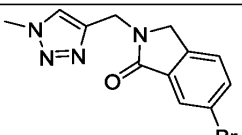
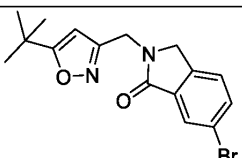
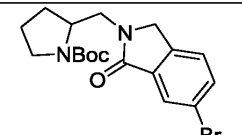
[1690]

[1691] DMF (4 mL) 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (300 mg, 1.42 mmol)의 교반 현탁액을 빙조에서 냉각시키고, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 68 mg, 1.70 mmol)으로 처리하고, 교반하고, 15분 동안 냉각시켰다. 혼합물을 3-(브로모메틸)-3-메틸옥세탄 (280 mg, 1.70 mmol)으로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 염수 (20 mL)를 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (2x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (342 mg, 81%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1692] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296/298$.

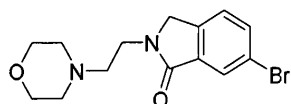
[1693] 제조예 43-47

[1694] 제조예 42에 상기 기재된 바와 같이 유사한/비슷한 절차에 따라 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
43		6-브로모-2-(2-메톡시에틸)-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-1-온	270/ 272
44		6-브로모-2-[(옥솔란-2-일)메틸]-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-1-온	296/ 298
45		6-브로모-2-[(1-메틸-1H-1,2,3- 트리아졸-4-일)메틸]-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	307/ 309
46		6-브로모-2-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3- 일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1- 온	349/ 351
47		tert-부틸 2-[(6-브로모-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2- 일)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트	295/ 297 [M-BOC+H] ⁺

[1695]

[1696] 제조예 48: 6-브로모-2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

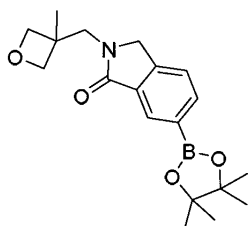


[1697]

[1698] 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 34 mg, 1.40 mmol)을 DMF 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (250 mg, 1.18 mmol)의 현탁액 (5 mL)에 첨가하고, 수소 기체 발생이 중지된 후, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 4-(2-브로모에틸)모르폴린 (0.18 mL, 1.3 mmol)을 생성된 갈색 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 이소-헥산의 혼합물로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, 이소-헥산으로 세척하고, 흡인 하에 건조시켜 표제 화합물 (196 mg, 50%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1699] LC-MS: [M+H]⁺ = 325/327.

[1700] 제조예 49: 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1701]

[1702] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (338 mg, 1.14

mmol), 아세트산칼륨 (336 mg, 3.42 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (348 mg, 1.37 mmol)의 혼합물을 질소로 40℃에서 10분 동안 탈기하였다. 혼합물을 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (42 mg, 0.057 mmol)로 처리하고, 추가로 10분 동안 탈기하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에테르 (10 mL) 및 이소-헥산의 혼합물 (10 mL)로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 이소-헥산 (20 mL)으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (326 mg, 82%)을 초콜릿-갈색 분말로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1703] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$.

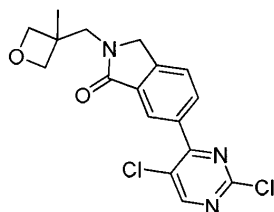
[1704] 제조예 50-52

[1705] 제조예 49에 상기 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
50		2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	355
51		2-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	397
52		tert-부틸 2-[[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트	343 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$

[1706]

[1707] 제조예 53: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



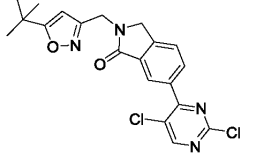
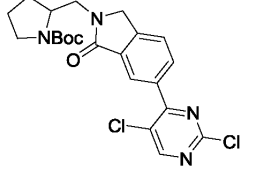
[1708]

[1709] 2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (326 mg, 0.95 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (261 mg, 1.43 mmol), 2 M 수성 탄산칼륨 용액 (0.95 mL, 1.9 mmol) 및 1,4-디옥산의 혼합물 (10 mL)을 교반하고, 질소로 40℃에서 추가로 10분 동안 탈기하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg, 0.048 mmol)로 처리하고, 추가의 10분 동안 탈기하였다. 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (252 mg, 73%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1710] LC-MS: $[M+H]^+ = 364$.

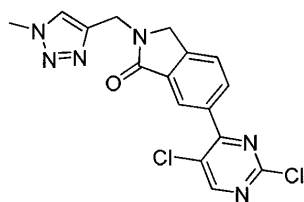
[1711] 제조예 54-55

[1712] 제조예 53에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
54		2-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	417
55		tert-부틸 2-[[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트	363 [M-Boc+H] ⁺

[1713]

[1714] 제조예 56: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

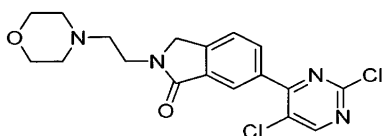


[1715]

[1716] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (179 mg, 0.98 mmol), 2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (231 mg, 0.65 mmol) 및 S-Phos Pd G3 (3 mg, 0.004 mmol)의 혼합물을 1 M 수성 탄산나트륨 (2 mL, 2 mmol)으로 처리하고, 질소로 10분 동안 탈기하고, 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)와 염수 (20 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (223 mg, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1717] LC-MS: $[M+H]^+ = 375$.

[1718] 제조예 57: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1719]

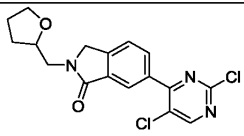
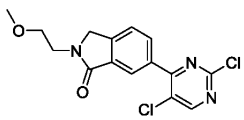
[1720] 비스(피나콜레이토)디보론 (178 mg, 0.70 mmol)에 이어서 PdCl₂(dppf)₂ (24 mg, 0.029 mmol)를 1,4-디옥산 (4 mL) 중 6-브로모-2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (190 mg, 0.58 mmol) 및 아세트산 칼륨 (172 mg, 1.75 mmol)의 탈기된 (질소 버블링) 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다. 1,4-디옥산 (2 mL) 중 이 물

질 (210 mg, 0.56 mmol)의 용액에 이어서 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (33 mg, 0.028 mmol)를 1,4-디옥산/ H_2O (3:1, 8 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (155 mg, 0.85 mmol) 및 탄산칼륨 (156 mg, 1.13 mmol)의 탈기된 혼합물 (질소 버블 링)에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 100°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 0 - 10% MeOH에 이어서 DCM 중 10% [MeOH 중 1% NH_3])에 의해 정제하여 표제 화합물 (113 mg, 49%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[1721] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$.

[1722] 제조예 58-59

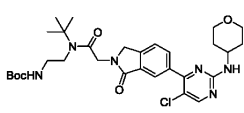
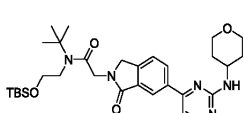
[1723] 제조예 57에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
58		6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[[2-(2,4,5-트리클로로피리미딘-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	364
59		6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[[2-(2,4,5-트리클로로피리미딘-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	338

[1724]

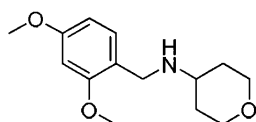
[1725] 제조예 60-61

[1726] 실시예 2에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 상응하는 아민 (각각 제조예 37 및 38)으로부터 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
60		tert-부틸 N-[2-[N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(2,4,5-트리클로로피리미딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트아미드]에틸]카르바메이트	501 [M-Boc+H] ⁺
61		N-tert-부틸-N-[2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(2,4,5-트리클로로피리미딘-2-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트아미드	616

[1727]

[1728] 제조예 62: N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]옥산-4-아민

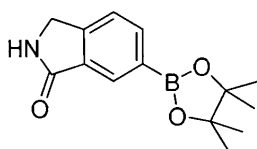


[1729]

[1730] 디클로로메탄 (25 mL) 중 옥산-4-아민 (1.67 g, 16.6 mmol) 및 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (2.50 g, 15.0 mmol)의 용액을 1시간 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (3.19 g, 15.0 mmol)로 처리하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄 중 0-5% 7M 메탄올성 암모니아 용액)에 의해 정제하여 N-(2,4-디메톡시벤질)옥산-4-아민 (2.68 g, 67%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[1731] LC-MS: [M+H]⁺ = 252.

[1732] 제조예 63: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

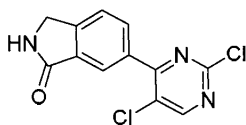


[1733]

[1734] 무수 1,4-디옥산 (12 mL) 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (780 mg, 3.68 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1.089 g, 4.28 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.26 g, 12.87 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (150 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소 하에 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.1 g, 115%)을 수득하였으며, 이를 조 정제 없이 사용하였다.

[1735] MS: [M+H]⁺ = 260.

[1736] 제조예 64: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



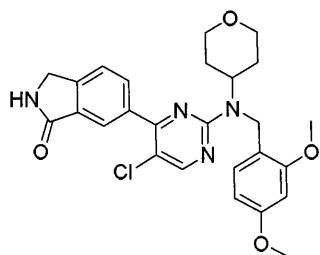
[1737]

[1738] 1,4-디옥산 (250 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (5.25 g, 28.6 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (5.25 g, 20.3 mmol) 및 S-Phos Pd G3 (79 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 1 M 수성 탄산나트륨 (60.8 mL, 60.8 mmol)으로 처리하고, 질소로 10분 동안 탈기하고, 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)와 물 (250 mL) 사이에 분배하고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (7.11 g, 125%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1739] LC-MS: [M+H]⁺ = 280.

[1740] 주: 어떠한 추가의 생성물도 2상 여과물로부터 수득하지 못했다. 수득된 수율은 100%가 넘었으며, 이는 생성물의 1H NMR 분석이 유기 층에 의한 오염을 나타내는 바와 같이 무기 염 및/또는 물의 존재 때문일 수 있었다.

[1741] 제조예 65: 6-(5-클로로-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸](옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1742]

[1743]

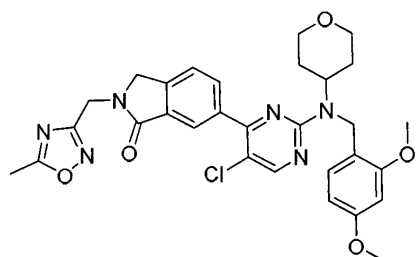
술폴란 (10 mL) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (1.00 g, 3.57 mmol), N-[(2,4-디메톡시페닐)메틸]옥산-4-아민 (0.987 g, 3.93 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.25 mL, 7.16 mmol)의 교반 현탁액을 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 물 (75 mL)과 에틸 아세테이트 (75 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 염수 (50 mL)를 합한 유기 상에 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물로부터의 상을 분리하고, 유기 추출물을 물 (6x50 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 에틸 아세테이트 20-100%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (504 mg, 28%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1744]

LC-MS: [M+H]⁺ =495.

[1745]

제조예 66: 6-(5-클로로-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸](옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-[(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1746]

[1747]

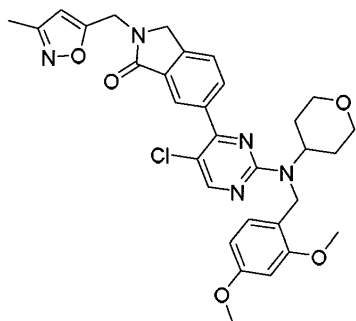
THF (0.5 mL) 중 6-(5-클로로-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸](옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M, 0.15 mL, 0.15 mmol)로 처리하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음, 3-(클로로메틸)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (20 mg, 0.15 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF, 0.15 mL의 추가의 부분 중 1 M, 0.15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한 후, 3-(클로로메틸)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸 (10 mg, 0.075 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (3 mg, 0.008 mmol)로 처리하고, 3일 동안 교반하였다. 염수 (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.015 mmol, 15%)을 황색 유리로서 수득하였다.

[1748]

LC-MS: [M+H]⁺ =591.

[1749]

제조예 67: 6-(5-클로로-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸](옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1750]

[1751]

THF (2 mL) 중 6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (100 mg, 0.20 mmol)의 교반 현탁액을 -78℃로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M, 0.3 mL, 0.3 mmol)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 15분 동안 교반한 후, 5-(브로모메틸)-3-메틸이속사졸 (53 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에 도달하게 하고, 생성된 오렌지색 용액을 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 추가의 5-(브로모메틸)-3-메틸이속사졸 (53 mg, 0.30 mmol)로 처리하고, 5시간 동안 교반하였다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1M, 0.15 mL, 0.15 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 5-(브로모메틸)-3-메틸이속사졸 (53 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 염수 (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 10-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79 mg, 67%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1752]

LC-MS: [M+H]⁺=590.

[1753]

제조예 68-69

[1754]

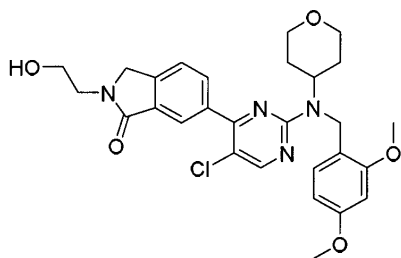
제조예 67에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 다음을 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
68		6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	590
69		에틸 2-[6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트	581

[1755]

[1756]

제조예 70: 6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2-(2-히드록시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

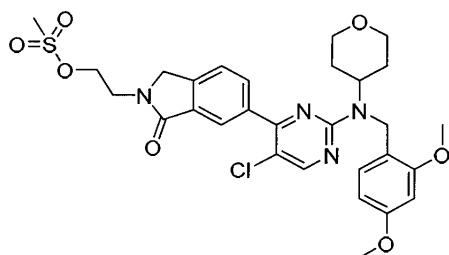


[1757]

[1758] 에틸 2-[6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (0.285 g, 0.49 mmol)를 무수 MeOH (2.5 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소리튬 (THF 중 2 M, 1.3 mL, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (2 mL)로 희석하고, 2시간 동안 교반하였다. 염화암모늄의 포화 용액 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (3x20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (0.228 g, 88%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1759] LC-MS: [M+H]⁺ = 539.

[1760] 제조예 71: 2-[6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]에틸 메탄술포네이트

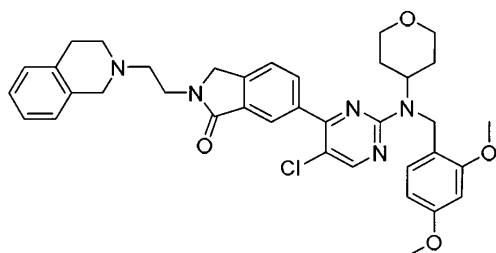


[1761]

[1762] 트리에틸아민 (0.11 mL, 0.79 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.045 mL, 0.58 mmol)를 DCM (4.0 mL) 중 6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2-(2-히드록시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (0.228 g, 0.39 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)과 염화암모늄의 포화 용액 (30 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 염화암모늄 (20 mL), 물 (2x20 mL) 및 염수의 포화 용액 (2x20 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지를 통해 여과한 다음, 농축시켜 표제 화합물 (0.220 g, 88%)을 무색 발포체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1763] LC-MS: [M+H]⁺ = 617.

[1764] 제조예 72: 6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



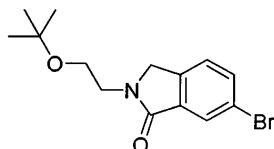
[1765]

[1766] 트리에틸아민 (0.017 mL, 0.12 mmol) 및 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (0.013 mL, 0.10 mmol)을 마이크로웨이브 바이알 내에서 아세트ونی트릴 (1.0 mL) 중 2-[6-(5-클로로-2-((2,4-디메톡시페닐)메틸)(옥산-4-일)아미노}피리미딘-4-일)-2-(2-히드록시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (0.228 g, 0.39 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (30 mL)과 염화암모늄의 포화 용액 (30 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 염화암모늄 (20 mL), 물 (2x20 mL) 및 염수의 포화 용액 (2x20 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 상 분리 카트리지를 통해 여과한 다음, 농축시켜 표제 화합물 (0.220 g, 88%)을 무색 발포체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]에틸 메탄술포네이트 (51 mg, 0.080 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 (CEM, 100℃, 최대 전력 = 200 W, 최대 압력 = 200 psi)에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (54 mg, 103%)을 황색 검으로서 수득하였다.

[1767] LC-MS: $[M+H]^+ = 654$.

[1768] 제조예 73: 6-브로모-2-[2-(tert-부톡시)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

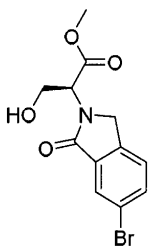


[1769]

[1770] MeCN (5 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (300 mg, 0.97 mmol), 2-(tert-부톡시)에탄아민 (171 mg, 1.46 mmol) 및 DIPEA (0.51 mL, 2.2 mmol)의 혼합물을 75℃에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃ 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (297 mg, 98%)을 농후한 황갈색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1771] LC-MS: $[M+H]^+ = 312/314$.

[1772] 제조예 74: 메틸 (2S)-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시프로파노에이트

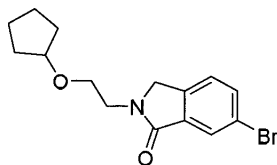


[1773]

[1774] 제조예 73에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다.

[1775] LC-MS: $[M+H]^+ = 314/316$.

[1776] 제조예 75: 6-브로모-2-[2-(시클로펜틸옥시)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

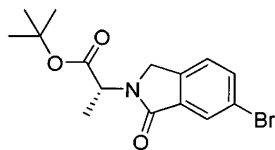


[1777]

[1778] 제조예 73에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에, 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1779] LC-MS: $[M+H]^+ = m/z 324/326$.

[1780] 제조예 76: tert-부틸 (2R)-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로파노에이트

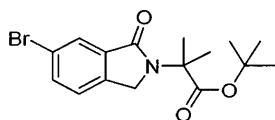


[1781]

[1782] 제조예 73에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에 반응을 75℃에서 THF 중에서 수행하였다.

[1783] LC-MS: $[M+Na]^+ = 362/364$.

[1784] 제조예 77: tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-메틸프로파노에이트

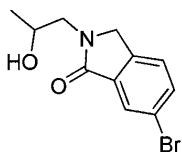


[1785]

[1786] 제조예 73에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에, 반응을 THF 중에서 75℃에서 수행하고, 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 에틸 아세테이트 10-50%)에 의해 정제하였다.

[1787] LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 298/300$.

[1788] 제조예 78: 6-브로모-2-(2-히드록시프로필)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

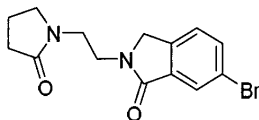


[1789]

[1790] 트리에틸아민 (0.68 mL, 4.90 mmol) 및 1-아미노프로판-2-올 (0.30 mL, 3.57 mmol)을 THF (33 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (1.00 g, 3.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 70℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트 중 0-2.5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (704 mg, 79%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1791] LC-MS: $[M+H]^+ = 270/272$.

[1792] 제조예 79: 6-브로모-2-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

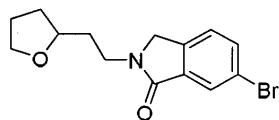


[1793]

[1794] 트리에틸아민 (0.30 mL, 2.2 mmol)에 이어서 1-(2-아미노에틸)피롤리딘-2-온 옥살레이트 (212 mg, 0.97 mmol)를 MeOH (10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (272 mg, 0.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켜 무색 분말을 수득하였다. 디에틸 에테르로 연화처리하여 표제 화합물 (100 mg, 33%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1795] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.80 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.52 (2H, t), 2.23 (2H, t), 1.98 (2H, m).

[1796] 제조예 80: 6-브로모-2-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

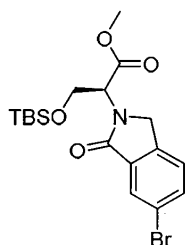


[1797]

[1798] 트리에틸아민 (0.28 mL, 2.0 mmol)에 이어서 2-(옥솔란-2-일)에탄-1-아민 (171 mg, 1.48 mmol)을 THF (15 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (500 mg, 1.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하여 연황갈색 분말을 수득하였다. 분말을 DCM (4 mL) 중에 용해시키고, 물 (10 mL)로 세척하고, 유기 상을 소수성 상 분리기로 분리하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물 (253 mg, 60%)을 연황갈색 고체로서 수득하였다.

[1799] LC-MS: $[M+H]^+ = 310/312$.

[1800] 제조예 81: 메틸 (2S)-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]프로파노에이트

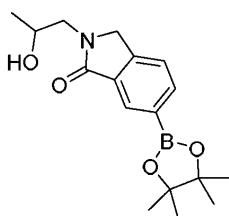


[1801]

[1802] TBDMS-Cl (297 mg, 1.97 mmol)을 DMF (3 mL) 중 메틸 (2S)-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시프로파노에이트 (412 mg, 1.31 mmol) 및 이미다졸 (268 mg, 3.93 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (432 mg, 77%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1803] LC-MS: $[M+H]^+ = 428/430$.

[1804] 제조예 82: 2-(2-히드록시프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

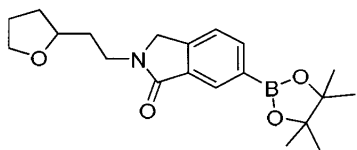


[1805]

[1806] 디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-(2-히드록시프로필)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (200 mg, 0.740 mmol), 아세트산칼륨 (218 mg, 2.22 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (226 mg, 0.888 mmol)의 교반 혼합물을 40℃에서 질소를 10분 동안 버블링하면서 탈기하였다. 혼합물을 $PdCl_2(dppf)_2$ (27 mg, 0.037 mmol)로 처리하고, 추가로 10분 동안 탈기하고, 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에테르 (10 mL) 및 이소헥산의 혼합물 (10 mL)로 연화처리하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 이소헥산 (20 mL)으로 세척하여 표제 화합물 (192 mg, 80%)을 초콜릿-갈색 분말로서 수득하였다.

[1807] LC-MS: $[M+H]^+ = 318$.

[1808] 제조예 83: 2-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

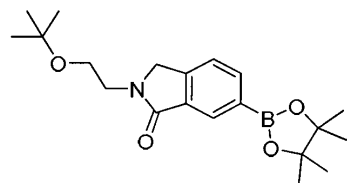


[1809]

[1810] $PdCl_2(dppf)_2$ (18 mg, 0.024 mmol)를 1,4-디옥산 (3 mL) 중 6-브로모-2-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (250 mg, 0.806 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (246 mg, 0.967 mmol) 및 아세트산칼륨 (160 mg, 1.61 mmol)의 탈기된 (질소 버블링) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90 °C로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (173 mg, 51%)을 수득하였다.

[1811] LC-MS: $[M+H]^+ = 358$.

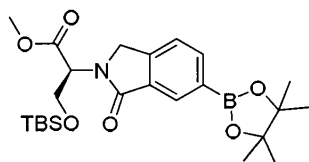
[1812] 제조예 84: 2-[2-(tert-부톡시)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1813]

[1814] XPhos Pd G3 (16 mg, 0.019 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-[2-(tert-부톡시)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (304 mg, 0.974 mmol), 비스(피나콜레이토) 디보론 (297 mg, 1.17 mmol) 및 아세트산칼륨 (287 mg, 2.92 mmol)의 탈기된 (질소 버블링) 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaHCO_3$, 물 및 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다.

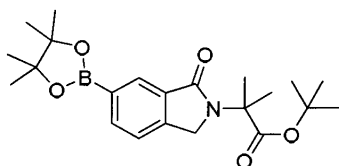
[1815] 제조예 85: 메틸 (2S)-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트



[1816]

[1817] 제조예 84에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

[1818] 제조예 86: tert-부틸 2-메틸-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트



[1819]

[1820]

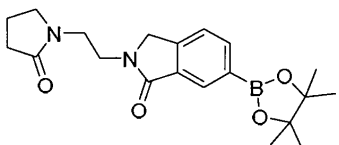
X-Phos Pd G3 (13 mg, 0.015 mmol)을 1-4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-메틸프로파노에이트 (273 mg, 0.771 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (235 mg, 0.925 mmol) 및 아세트산칼륨 (229 mg, 2.31 mmol)의 탈기된 (질소 버블링) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (401 mg, 93%, 72% 순도)을 황색 검으로 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1821]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.91 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 4.64 (2H, s), 1.54 (6H, s), 1.32 (9H, s), 1.16 (^{12}H , s).

[1822]

제조예 87: 2-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1823]

[1824]

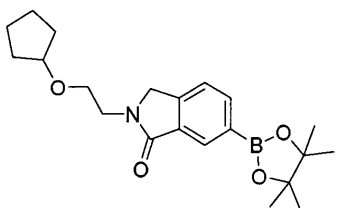
제조예 86에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

[1825]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.27 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.49 (2H, s), 3.81 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.51 (2H, t), 2.22 (2H, t), 1.96 (2H, tt), 1.35 (^{12}H , s). (생성물은 40wt% 피나콜 및 18wt% 1,4-디옥산으로 오염됨).

[1826]

제조예 88: 2-[2-(시클로펜틸옥시)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1827]

[1828]

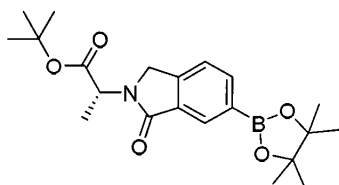
제조예 86에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다.

[1829]

LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372$.

[1830]

제조예 89: tert-부틸 (2R)-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트

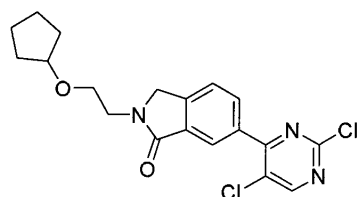


[1831]

[1832] 제조예 86에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.653 g, 99%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1833] LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 410$.

[1834] 제조예 90: 2-[2-(시클로펜틸옥시)에틸]-6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



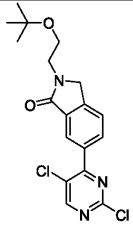
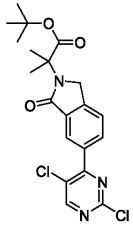
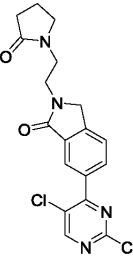
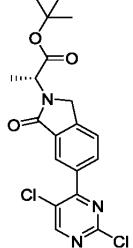
[1835]

[1836] 1,4-디옥산 (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 2-[2-(시클로펜틸옥시)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (144 mg, 0.349 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.060 mL, 0.52 mmol) 및 탄산칼륨 (103 mg, 0.745 mmol)의 혼합물을 40°C 로 가열하고, 10분 동안 탈기 (질소 버블링)하였다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90°C 로 1.75시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (30 mL)와 물 (30 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 실리카로 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (102 mg, 64%)을 황색 검으로서 수득하였다.

[1837] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$.

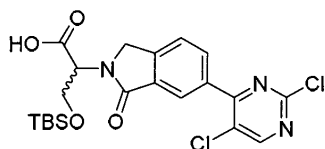
[1838] 제조예 91-94

[1839] 제조예 90에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다.

제조예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
91		2-[2-(tert-부톡시)에틸]-6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	-	380
92		tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-2-메틸프로파노에이트	(DMSO-d6): 9.04 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 4.73 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.36 (9H, s).	-
93		6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	-	391
94		tert-부틸 (2R)-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트	-	430

[1840]

[1841] 제조예 95: 3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산



[1842]

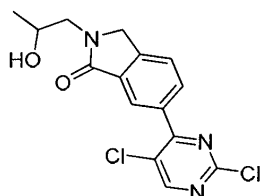
[1843] Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.049 mmol)를 1,4-디옥산 (9 mL) 및 물의 혼합물 (3 mL) 중 (S)- 메틸 (2S)-3-[(tert-부틸 디메틸실릴)옥시]-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트 (470 g, 0.989 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (272 mg, 1.48 mmol) 및 탄산칼륨 (273 mg, 1.98 mmol)의 탈기된 혼합물 (질소 버블링)에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 1 M HCl을 첨가하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트에 이어서, DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 (S)-메틸 3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트 (68 mg, 10%)를 무색 반고체 (LC-MS: [M+H]⁺ = 496)로서, 그리고 (S)-3-

[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산 (87 mg, 14%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1844] LC-MS: $[M-CO_2+H]^+ = 437$.

[1845] 주: 최종 생성물의 키랄 HPLC 분석에 의해 나타난 바와 같이 생성물을 반응 동안 에피머화할 수 있었다.

[1846] 제조예 96: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-(2-히드록시프로필)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

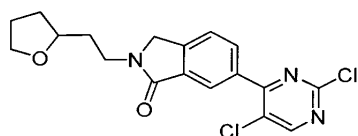


[1847]

[1848] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (166 mg, 0.903 mmol), 2-(2-히드록시프로필)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (191 mg, 0.602 mmol) 및 S-Phos Pd G3 (2 mg, 3 μ mol)의 혼합물을 1 M 수성 탄산나트륨 (1.8 mL, 1.8 mmol)으로 처리하고, 버블링 질소로 10분 동안 탈기하고, 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 염수 (20 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 (118 mg, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1849] LC-MS: $[M+H]^+ = 338$.

[1850] 제조예 97: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-(옥솔란-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

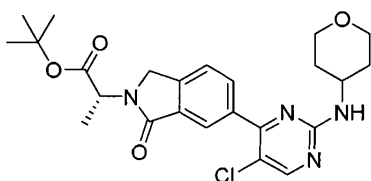


[1851]

[1852] 제조예 96에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다.

[1853] LC-MS: $[M+H]^+ = 378$.

[1854] 제조예 98: tert-부틸 (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판오에이트

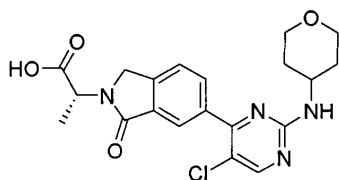


[1855]

[1856] 제조예 8에 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였다. 반응을 EtOH 중에서 80°C에서 3일 동안 수행하였다.

[1857] LC-MS: $[M+H]^+ = 473$.

[1858] 제조예 99: (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산



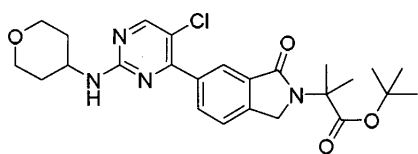
[1859]

[1860] 제조예 9에 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1861] LC-MS: $[M+H]^+ = 417$.

[1862] 주: 최종 생성물의 키랄 HPLC 분석으로 나타난 바와 같이 생성물을 반응 동안 부분적으로 에피머화할 수 있었다.

[1863] 제조예 100: tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-메틸프로판오에이트

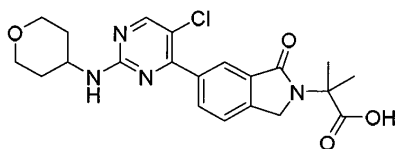


[1864]

[1865] 제조예 8에 기재된 유사한 절차에 따라 제조하였다. 반응물을 1,4-디옥산 중에서 60℃에서 밤새 수행하였다. 추가의 옥산-4-아민 (2 당량) 및 DIPEA (2.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다.

[1866] LC-MS: $[M+H]^+ = 487$.

[1867] 제조예 101: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-메틸프로판산

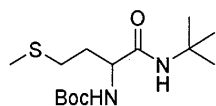


[1868]

[1869] 생성물을 제조예 9에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다.

[1870] LC-MS: $[M+H]^+ = 431$.

[1871] 제조예 102: tert-부틸 (1-(tert-부틸아미노)-4-(메틸티오)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

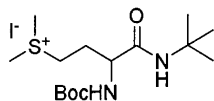


[1872]

[1873] Tert-부틸아민 (1.11 mL, 10.5 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (7.92 mL, 45.4 mmol)을 DCM (100 mL) 중 rac-(tert-부톡시카르보닐)메티오닌 (2.60 g, 10.4 mmol), EDC (2.10 g, 11.0 mmol) 및 HOBt (2.08 g, 13.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL), 1 M 염산 (200 mL)으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (2.79 g, 83%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1874] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.31 (1H, s), 6.78 (1H, d), 3.92 (1H, q), 2.45-2.35 (2H, m), 2.03 (3H, s), 1.85-1.67 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.25 (9H, s).

[1875] 제조예 103: (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(tert-부틸아미노)-4-옥소부틸)디메틸술포늄 아이오다이드

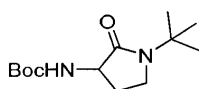


[1876]

[1877] 아이오도메탄 (1.03 mL, 16.4 mmol)을 DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (1-(tert-부틸아미노)-4-(메틸티오)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (1.00 g, 3.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 어두운 곳에서 실온에서 4시간 동안 교반한 후, DCM (10 mL)로 희석하였다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 디에틸 에테르 (2x20 mL)에 의해 세척하고, 단리시켜 표제 화합물 (1.05 g, 2.24 mmol, 68% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1878] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.48 (1H, s), 6.95 (1H, d), 4.04-3.95 (1H, m), 3.24 (2H, t), 2.92-2.85 (6H, m), 2.07-1.87 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.27 (9H, s).

[1879] 제조예 104: tert-부틸 (1-(tert-부틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트

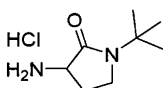


[1880]

[1881] 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 113 mg, 2.82 mmol)을 0°C에서 DMF (15 mL) 중 (3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-(tert-부틸아미노)-4-옥소부틸)디메틸술포늄 아이오다이드 (1.05 g, 2.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2 mL)로 켄칭하고, 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (50 mL), 염수 (2x50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (633 mg, 2.10 mmol, 89% 수율, 85% 순도)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[1882] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.01 (1H, d), 4.05-3.96 (2H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 3.24 (1H, td), 2.18-2.08 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31 (9H, s).

[1883] 제조예 105: 3-아미노-1-(tert-부틸)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드

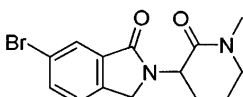


[1884]

[1885] HCl의 용액 (1,4-디옥산 중 4 M, 2.6 mL, 10.5 mmol)을 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 tert-부틸 (1-(tert-부틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 (633 mg, 2.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (400 mg, 94%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1886] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.44 (3H, br. s), 3.91-3.82 (1H, m), 3.60-3.41 (2H, m), 3.37 (1H, td), 2.34-2.24 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.35 (9H, s).

[1887] 제조예 106: 6-브로모-2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



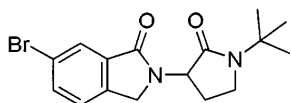
[1888]

[1889] THF (10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 (500 mg, 1.62 mmol), 3-아미노-1-메틸피페리딘-2-온 (208 mg, 1.62 mmol), 트리에틸아민 (0.27 mL, 2.0 mmol)의 용액을 70°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M 염산 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화

합물 (208 mg, 39%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1890] LC-MS: $[M+H]^+ = 323$.

[1891] 제조예 107: 6-브로모-2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

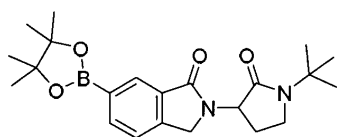


[1892]

[1893] 3-아미노-1-(tert-부틸)피롤리딘-2-온 히드로클로라이드 (473 mg, 2.46 mmol) 및 트리에틸아민 (0.75 mL, 5.4 mmol)으로부터 제조예 106에 따라 제조하였다. 표제 화합물 (533 mg, 60%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1894] LC-MS: $[M+H]^+ = 351$.

[1895] 제조예 108: 2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

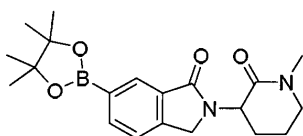


[1896]

[1897] 1,4-디옥산 (12 mL) 중 6-브로모-2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (533 mg, 1.52 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (462 mg, 1.82 mmol) 및 아세트산칼륨 (298 mg, 3.03 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후, $PdCl_2(dppf)$ (33 mg, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 탈기를 추가로 10분 동안 계속한 후, 반응을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (308 mg, 50%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1898] LC-MS: $[M+H]^+ = 399$.

[1899] 제조예 109: 2-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

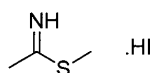


[1900]

[1901] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 6-브로모-2-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (208 mg, 0.64 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (196 mg, 0.77 mmol) 및 아세트산칼륨 (126 mg, 1.29 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후, $PdCl_2(dppf)$ (14 mg, 0.019 mmol)을 첨가하였다. 탈기를 추가로 10분 동안 계속한 후, 반응을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (288 mg, 81%, 67% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1902] LC-MS: $[M+H]^+ = 371$.

[1903] 제조예 110: 메틸 에탄이미도티오에이트 히드로아이오다이드

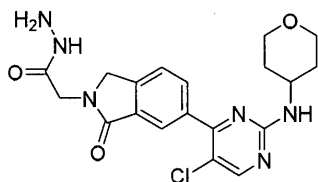


[1904]

[1905] 아이오도메탄 (0.83 mL, 13.3 mmol)을 아세톤 (45 mL) 중 티오아세트아미드 (1.00 g, 13.0 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체가 용액으로부터 침전하기 시작하였다. 반응 부피를 그의 초기 부피의 약 3분의 1로 감소시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세톤으로 세척하여 표제 화합물 (790 mg, 27%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1906] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.6 (2H, br. s), 2.67 (3H, s), 2.58 (3H, s).

[1907] 제조예 111: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트하이드라지드

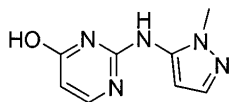


[1908]

[1909] CDI (44 mg, 0.27 mmol)를 DCM 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (100 mg, 0.246 mmol)의 현탁액 (2 mL)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, THF 중 1 M 히드라진 (0.37 mL, 0.37 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 DCM (2x15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 상 분리 카트리지에 통과시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (67 mg, 64%)을 무색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1910] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$.

[1911] 제조예 112: 2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-올

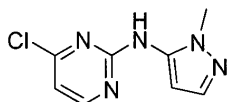


[1912]

[1913] 2-(메틸술팜닐)피리미딘-4-올 (522 mg, 3.67 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-일아민 (428 mg, 4.41 mmol) 및 피발산 (3.9 mL)의 교반 혼합물을 130℃ (열적으로) 질소 하에 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 천천히 대략 70℃로 냉각되도록 하고, 페트롤 (~4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 그 후, 침전물을 여과하고, 추가의 페트롤로 세척하여 조 2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-올 (650 mg, 93%, 70% 순도)을 무색 고체로서 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[1914] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 192$.

[1915] 제조예 113: 4-클로로-N-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민

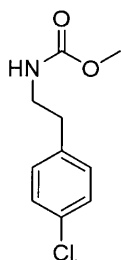


[1916]

[1917] 2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-올 (320 mg, 2.25 mmol, 70% 순도) 및 POCl_3 (2.5 mL, 27.01 mmol)의 교반 혼합물을 70℃에서 질소 하에 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 과량의 POCl_3 을 진공 하에 농축시켜 제거하였다. 잔류물을 동등 부분의 CH_2Cl_2 및 NaHCO_3 (포화 수성)으로 희석하고, 기체의 발생이 중지될 때까지 교반하였다. 이어서, 상을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2 로 다시 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 조 물질 (254 mg, 54%, 70% 순도)로서 수득하였다.

[1918] MS: $[M+H]^+ = 210$.

[1919] 제조예 114: 메틸 N-[2-(4-클로로페닐)에틸]카르바메이트

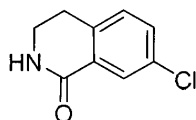


[1920]

[1921] 질소 하에 4℃에서 무수 THF (158 mL) 중 2-(4-클로로페닐)에탄-1-아민 (11.30 g, 71.16 mmol) 및 DIPEA (13.64 mL, 78.27 mmol)의 교반 용액을 메틸 클로로포름에이트 (6.4 mL, 78.27 mmol)로 천천히 처리하였다. 용액을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 총 2시간 후, 반응을 NH_4Cl (수성, 포화)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 메틸 N-[2-(4-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (15.4 g, 101%)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[1922] MS: $[M+H]^+ = 214$.

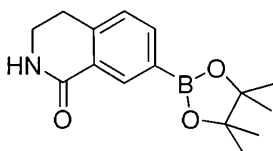
[1923] 제조예 115: 7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온



[1924]

[1925] 다음 반응을 이중으로 두었다. 빙조 중 메틸 N-[2-(4-클로로페닐)에틸]카르바메이트 (7.5 g, 35.10 mmol)를 질소 하에 교반하면서 트리플루오로메탄술폰산 (120 mL)으로 천천히 처리하였다. 15분 후, 빙조를 제거하고, 추가로 30분 후 반응을 70℃ (열적으로)으로 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얼음에 부음으로써 반응물 둘 다를 합하고, 용융되면, 혼합물을 추가의 물로 희석하였다. 혼합물을 IPA:CHCl₃ (1:3, x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 침전물을 여과하여 7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온 (8.5 g, 67%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: $[M+H]^+ = 182$. 여과물을 진공 하에 농축시켜 생성물 조 물질을 추가로 2 g 수득하였다.

[1926] 제조예 116: 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-온

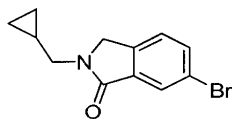


[1927]

[1928] 무수 1,4-디옥산 (18 mL) 중 7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온 (500 mg, 2.75 mmol) 비스(피나콜레이트)디보론 (839 mg, 3.30 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필페닐 (135 mg, 0.28 mmol) 및 AcOK (811 mg, 8.26 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 트리스(디벤질리덴-아세톤)디팔라듐 (0) (63 mg, 0.07 mmol)을 첨가하고, 탈기를 추가로 10분 동안 계속하였다. 혼합물을 질소 하에 80℃에서 총 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온 (0.8 g, 107%)을 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[1929] MS: $[M+H]^+ = 274$.

[1930] 제조예 117: 6-브로모-2-(시클로프로필메틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

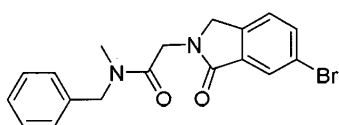


[1931]

[1932] DMF (6 mL) 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (350 mg, 1.65 mmol) 및 시클로프로필메틸 브로마이드 (0.198 μ L, 1.98 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 빙조에서 냉각시켰다. 이어서, NaH (99 mg, 2.48 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, NH_4Cl (포화, 수성)로 켄칭하였다. 혼합물을 IPA:CHCl₃ (1:3, x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일 (~30% 순도)로서 수득하였으며, 이를 조 물질로서 사용하였다.

[1933] MS: $[M+H]^+ = 266/268$.

[1934] 제조예 118: N-벤질-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드

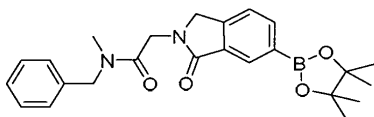


[1935]

[1936] N-벤질-2-클로로-N-메틸아세트아미드를 사용하여 상기 제조예 117에 기재된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[1937] MS: $[M+H]^+ = 373/375$.

[1938] 제조예 119: N-벤질-N-메틸-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트아미드

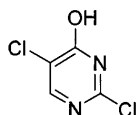


[1939]

[1940] N-벤질-2-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드로부터 제조예 116와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[1941] MS: $[M+H]^+ = 337$.

[1942] 제조예 120: 2,5-디클로로피리미딘-4-올

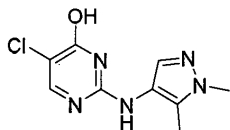


[1943]

[1944] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1.1 mL, 9.72 mmol)의 교반 용액을 물 (2 mL)에 이어서 NaOH (11.7 mL, 1M)로 처리하였다. 반응물을 반응 바이알 중에서 50℃에서 24시간 동안 가열하고, 그 후, 반응물을 냉각되도록 한 다음, EtOAc로 희석하였다. 유기 층 (출발 물질을 함유)을 버렸다. 수성의 pH를 시트르산 (5%, 수성)을 사용하여 ~6으로 조정하고, 생성물을 IPA:CHCl₃ (1:3 x3)로 재추출하였다. 이들을 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (410 mg, 26%)을 수득하였으며, 이를 조 물질로 사용하였다.

[1945] MS: $[M+H]^+ = 165$.

[1946] 제조예 121: 5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-올

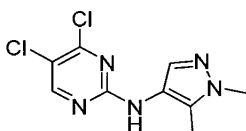


[1947]

[1948] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2,5-디클로로피리미딘-4-올 (410 mg, 2.46 mmol), 1,5-디메틸-1H-피라졸-4-아민 (602 mg, 5.41 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물 (702 mg, 3.69 mmol)의 교반 용액을 반응 바이알에서 105℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 물로 희석하고, 생성물을 CHCl₃:IPA (3:1, x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-올 (280 mg, 48%, 80% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1949] MS: [M+H]⁺ = 240.

[1950] 제조예 122: 4,5-디클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

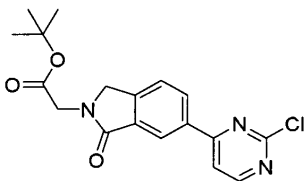


[1951]

[1952] 5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-올 (280 mg, 1.17 mmol)에 질소 하에 POCl₃ (0.7 mL, 7.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, NaHCO₃ (포화 수성)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (210 mg, 70%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[1953] MS: [M+H]⁺ = 258.

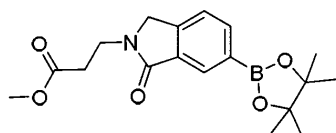
[1954] 제조예 123: tert-부틸 2-(6-{2-클로로피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



[1955]

[1956] 2,4-디클로로피리미딘으로부터 제조예 3과 유사한 절차에 따라 제조하였다.

[1957] 제조예 124: 메틸 3-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로파노에이트



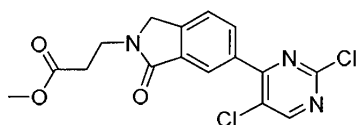
[1958]

[1959] DMF (9 mL) 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (550 mg, 2.59 mmol), 18-크라운-6 (69 mg, 0.26 mmol) 및 메틸 3-브로모프로피오네이트 (350 μL, 3.11 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 Cs₂CO₃ (2.113 g, 6.48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃로 (열적으로) 천천히 가열하고, 이 온도에서 18시간 동안 유지하였다. 냉각한 후, 반응물을 NH₄Cl (포화, 수성)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 메틸 3-(6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로파노에이트를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS를 복합 혼합물과 일치시키고, 이를 그대로

로 사용하였다. 잔류물에 비스(피나콜레이트)디보론 (0.746 g, 2.91 mmol), AcOK (0.491 mg, 5.00 mmol) 및 무수 1,4-디옥산 (8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (61 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소 하에 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1.5 g, 168%)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1960] MS: $[M+H]^+ = 346$.

[1961] 제조예 125: 메틸 3-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트

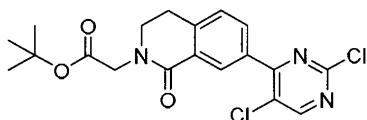


[1962]

[1963] 메틸 3-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트 (1.5 g, 2.17 mmol, ~50% 순도), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (370 μ L, 3.26 mmol), K₂CO₃ (600 mg, 4.35 mmol) 및 1,4-디옥산: 물 (3: 1, 11 mL)의 교반 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (120 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 하에 100℃에서 총 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 바이오타지 (0-100 EtOAc/페트롤에 이어서 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (620 mg, 78%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[1964] MS: $[M-H]^+ = 364$.

[1965] 제조예 126: tert-부틸 2-(7-{2,5-디클로로피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-2-일)아세테이트

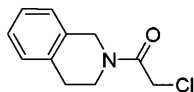


[1966]

[1967] 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-1-온 (제조예 116)으로부터 각각 제조예 3 및 제조예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[1968] LC-MS: $[M+H]^+ = 408$.

[1969] 제조예 127: 2-클로로-1-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에탄-1-온

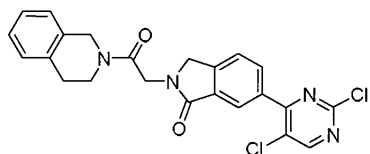


[1970]

[1971] 질소 하에 무수 CH₂Cl₂ (89 mL) 중 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (2.6 g, 19.48 mmol) 및 DIPEA (3.7 mmol, 21.25 mmol)의 교반 용액을 빙수조에서 냉각시켰다. 클로로아세틸 클로라이드 (1.4 mL, 17.71 mmol)를 매우 천천히 첨가하고, 그 후 반응물을 30분 동안 교반하고, 빙수조 중에서 정치시켰다. 반응물을 NH₄Cl (포화, 수성)로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (4.6 g, 124%)을 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다.

[1972] MS: $[M+H]^+ = 210$.

[1973] 제조예 128: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[1974]

[1975]

DMF (47 mL) 중 6-브로모-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (3.4 g, 14.16 mmol) 및 2-클로로-1-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에탄-1-온 (3.6 g, 17.00 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 빙조에서 냉각시킨 후, NaH (0.70 g, 17.00 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온되도록 한 다음, NH₄Cl (포화, 수성)로 켄칭하였다. pH를 시트르산 (5%, 수성)을 사용하여 pH 7로 조정하고, 생성물을 IPA:CHCl₃ (1:3, x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄, 여과된 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 6-브로모-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 조 물질로 사용하였다. MS: [M+H]⁺ = 385. 잔류물에 비스(피나콜레이트)디보론 (4.236 g, 16.51 mmol), AcOK (2.787 mg, 28.40 mmol) 및 무수 1,4-디옥산 (71 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (348 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소 하에 90℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (LC-MS UV에 의한 90% 순도)을 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다. MS: [M+H]⁺ = 433. 이 물질, 2,4,5-트리클로로피리미딘 (2.442 ml mg, 21.30 mmol), K₂CO₃ (3.925 mg, 28.40 mmol) 및 1,4-디옥산/물 (3: 1, 57 mL)의 교반 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (810 mg, 0.70 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 하에 90℃에서 총 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 (0-100% 페트롤/EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3 단계에 걸쳐 4.81 g, 75%)을 무색 고체로서 수득하였다.

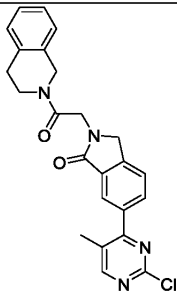
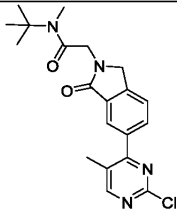
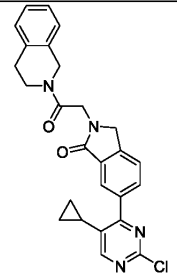
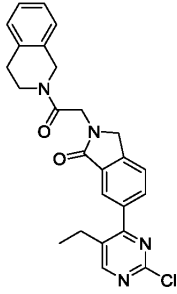
[1976]

MS: [M+H]⁺ = 453.

[1977]

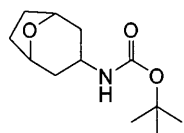
제조예 129-132

[1978] 상응하는 5-치환된 2,4-디클로로피리미딘으로부터 제조예 128과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
129		6-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)- 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린-2- 일)에틸]-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	433
130		N-tert-부틸-2-[6-(2-클로로-5- 메틸피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N- 메틸아세트아미드	387
131		6-(2-클로로-5- 시클로프로필피리미딘-4-일)-2-[2- 옥소-2-(1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린-2- 일)에틸]-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	459
132		6-(2-클로로-5-에틸피리미딘-4-일)- 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀린-2- 일)에틸]-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	447

[1979]

[1980] 제조예 133: tert-부틸 N-{8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}카르바메이트

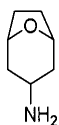


[1981]

[1982] tert-부틸 알콜 (2 mL) 중 8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산 (250 mg, 1.60 mmol)의 교반 혼합물을 DIPEA (341 μ L, 1.96)에 이어서 디페닐포스포릴 아지드 (392 μ L, 1.77 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 녹이고, 생성된 용액을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 (0-100% EtOAc/페트롤)에 의해 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 55%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1983] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 4.39 (2H, s), 3.89-3.74 (1H, m), 1.99-1.90 (2H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.59-1.49 (2H, m), 1.45 (9H, s).

[1984] 제조예 134: 8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 히드로클로라이드

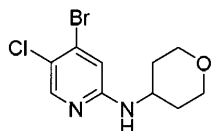


[1985]

[1986] HCl (3 mL)로 포화된 EtOAc 중 tert-부틸 N-{8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일}카르바메이트 (190 mg, 0.84 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 MeOH로 처리하고, 진공 하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (122 mg, 114%, 20% 출발 물질 함유)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1987] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 4.52-4.46 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.85-1.79 (2H, m), 1.76-1.67 (2H, m).

[1988] 제조예 135: 4-브로모-5-클로로-N-(옥산-4-일)피리딘-2-아민

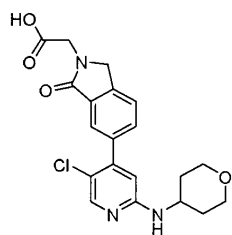


[1989]

[1990] 1,2-디클로로에탄 (6 mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-클로로피리딘 (500 mg, 2.34 mmol) 및 테트라히드로-4H-피란-4-온 (654 μL , 7.01 mmol)의 교반 혼합물을 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (1.277 g, 5.84 mmol)로 처리하였다. 5 일 후, 혼합물을 NaOH (1 M, 5 mL)로 처리하였다. 30분 후, 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂ (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 (0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 4-브로모-5-클로로-N-(옥산-4-일)피리딘-2-아민 (530 mg, 78%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1991] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291/293/295$.

[1992] 제조예 136: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산

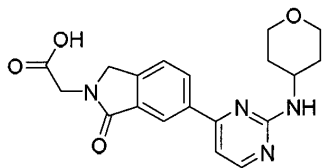


[1993]

[1994] THF/MeOH/물 (5: 1: 1, 4 mL) 중 tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (실시예 185, 165 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액을 NaOH (0.5 mL, 1M)로 처리하였다. 18시간 후, 물을 첨가하고, pH를 시트르산 (5%, 수성)을 사용하여 pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (131 mg, 91%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[1995] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402$.

[1996] 제조예 137: 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산

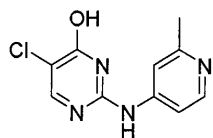


[1997]

[1998] 실시예 133로부터 실시예 1과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[1999] MS: $[M+H]^+ = 369$.

[2000] 제조예 138: 5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-올

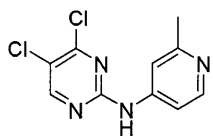


[2001]

[2002] 디옥산 (5 mL) 중 4-아미노-2-메틸피리딘 (594 mg, 5.5 mmol), 2,5-디클로로피리미딘-4-올 (413 mg, 2.5 mmol) 및 토스산 (713 mg, 3.8 mmol)의 용액을 100℃에서 60시간 동안 가열하였다. 용액을 물 (15 mL)에 붓고, 포화 수성 NaHCO₃에 의해 ~pH 8로 염기성화시키고, IPA 및 CHCl₃ (3 x 20 mL)의 1:3 v/v 혼합물로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2003] MS: $[M+H]^+ = 237$.

[2004] 제조예 139: 4,5-디클로로-N-(2-메틸피리딘-4-일)피리미딘-2-아민

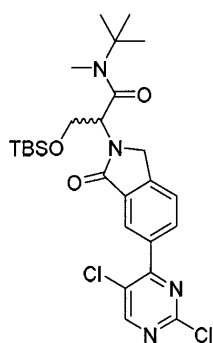


[2005]

[2006] 옥시염화인 (1.5 mL, 15 mmol) 중 5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-올 (2.5 mmol, assumed)의 용액을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용액을 포화 NaHCO₃ (10 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[2007] MS: $[M+H]^+ = 255$.

[2008] 제조예 140: N-tert-부틸-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-메틸프로판아미드



[2009]

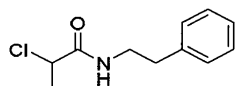
[2010] 생성물을 실시예 2에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에, 추가로 0.4 당량의 시약

(N,2-디메틸프로판-2-아민, DIPEA, HATU)을 40분 후에 첨가하고, 혼합물을 추가로 45분 동안 교반하였다.

[2011] LC-MS: $[M+H]^+ = 551$.

[2012] 주: 최종 생성물의 키랄 HPLC 분석으로 나타난 바와 같이 생성물을 반응 동안 부분적으로 에피머화할 수 있었다.

[2013] 제조예 141: 2-클로로-N-페네틸프로판아미드

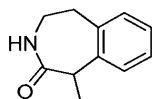


[2014]

[2015] DIPEA (1.9 mL, 10.88 mmol)에 이어서 2-클로로프로판노일 클로라이드 (0.950 mL, 9.79 mmol)를 DCM (50 mL, 777 mmol) 중 2-페닐에탄아민 (1.1 mL, 8.73 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하고, 생성된 연황색 용액을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl (50 mL), 물 (50 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 감압 하에 상 분리 카트리지에 이어서 농축을 통해 여과하고, 진공 오븐 중에서 밤새 건조시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 실리카 상에 건식 로딩하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체 (1.82 g, 96%)로서 수득하였다.

[2016] LC-MS: $[M+H]^+ = 212$.

[2017] 제조예 142: 1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온

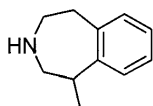


[2018]

[2019] 2-클로로-N-페네틸프로판아미드 (1.82 g, 8.43 mmol) 및 염화알루미늄의 혼합물 (5 g, 37.5 mmol)을 $150^\circ C$ 로 가열하였다. $90^\circ C$ 에서 형성되기 시작한 생성된 암색 오일을 질소 하에 $150^\circ C$ 에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, MeOH (10 mL), 10% 수성 HCl (10 mL)에 이어서 EtOAc (20 mL)의 순차적 첨가에 의해 조심스럽게 켄칭하였다. 혼합물을 물 (50 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 오렌지색 고체 (1.3 g)로서 수득하였다. 조 생성물을 실리카 상에 건식 로딩하고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, DCM 중 0 - 100% (DCM 중 10% MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (0.639 g, 39%)로서 수득하였다.

[2020] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 7.37 (t (br), 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 4.28 (q, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.35 (d, 3H).

[2021] 제조예 143: 1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀



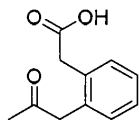
[2022]

[2023] 오븐-건조된 둥근 바닥 플라스크 내에서 1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온 (0.102 g, 0.524 mmol)을 THF (5.0 mL, 61.0 mmol)에 현탁시키고, 혼합물을 $0^\circ C$ 로 냉각시켰다. 보란 테트라히드로푸란 착물 (THF 중 1 M 용액) (1.60 mL, 1.600 mmol)을 첨가하고, 생성된 황색 용액을 $0^\circ C$ 에서 5분 동안 교반한 다음, 질소 하에 4시간 동안 환류하였다. 추가의 보란 테트라히드로푸란 (THF 중 1 M 용액) (1.60 mL, 1.60 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 추가로 1시간 동안 환류되도록 정치하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 빙조에서 냉각시켰다. 반응물을 MeOH (5 mL)의 적가에 의해 켄칭하고, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, MeOH (3 x 10 mL)과 공증발시켜 조 생성물을 연황색 필름로서 수득하였다. 조 생성물을 MeOH (+ AcOH

몇 방울) 중에 용해시키고, SCX에 흡수시키고, MeOH로 세척한 다음, MeOH 중 1% NH₃으로 용리시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (0.056 g, 0.278 mmol, 53.0%, 80% 순도)로서 수득하였다.

[2024] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.09-7.11 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 3.32 (s (br, H₂O에 의해 중첩됨), 1H), 2.96-3.04 (ddt, 1H), 2.71-2.90 (m, 5H), 2.61 (dd, 1H), 1.24 (d, 3H).

[2025] 제조예 144: 2-(2-(2-옥소프로필)페닐)아세트산

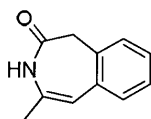


[2026]

[2027] THF (140 mL) 중 2,2'-(1,2-페닐렌)디아세트산 (2 g, 10.09 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 디에틸 에테르 중 1.6M 메틸리튬 (14 mL, 22.40 mmol)을 적가하고, 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르 중 1.6M 메틸리튬 (14 mL, 22.40 mmol)의 추가량을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1M HCl (120 mL)로 켄칭하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 120 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (2.13 g)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 120 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 100% EtOAc (0.5% HCOOH))에 의해 정제하여 2-(2-(2-옥소프로필)페닐)아세트산 (887 mg, 4.38 mmol, 43.4%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2028] LC-MS: [M+H]⁺ = 193; [M-H]⁻ = 191.

[2029] 제조예 145: 4-메틸-2,3-디히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온

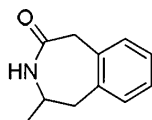


[2030]

[2031] 톨루엔 (11 mL) 중 2-(2-(2-옥소프로필)페닐)아세트산 (400 mg, 1.977 mmol) 및 아세트산암모늄 (305 mg, 3.95 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 (CEM, 120℃, 150W)에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 동일한 규모에서 수행된 별개의 실험으로부터 수득된 조 생성물을 합하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 4-메틸-1H-벤조[d]아제핀-2(3H)-온 (370 mg, 2.136 mmol, 49.3%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2032] LC-MS: [M+H]⁺ = 174.

[2033] 제조예 146: 4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온

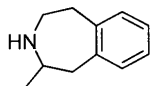


[2034]

[2035] 4-메틸-2,3-디히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온 (264 mg, 1.448 mmol)을 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, LC-MS 분석에 의해 모니터링하면서 반응이 완료될 때까지, 반응 혼합물을 H-큐브 (10% Pd/C, 30x4 mm, 완전한 수소, 25℃, 1 mL/분)에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 100 mg 규모에서 수행된 분리된 실험으로부터 수득된 조 생성물을 합하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 4-메틸-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-2(3H)-온 (186 mg, 1.051 mmol, 51.9%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2036] LC-MS: [M+H]⁺ = 176.

[2037] 제조예 147: 2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

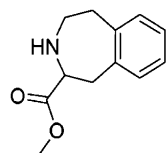


[2038]

[2039] THF 중 1M 보란 (2.1 mL, 2.100 mmol)을 THF (40 mL) 중 4-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-온 (183 mg, 1.034 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF 중 1M 보란 (2.1 mL, 2.100 mmol)의 추가량을 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 무색 반고체 (230 mg)를 수득하였으며, 이를 MeOH의 최소 중에 용해시키고, SCX 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH (3개의 칼럼 부피)로 세척하고, 화합물을 MeOH 중 1% NH₃ (3개의 칼럼 부피)로 용리시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀을 오일 (113 mg)로서 수득하였다.

[2040] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.04-7.07 (m, 4H), 3.07 (ddd, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 2.58-2.80 (m, 4H), 2.47-2.54 (m, 2H (DMSO에 의해 중첩됨)), 1.06 (d, 3H).

[2041] 제조예 148: 메틸 2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-카르복실레이트

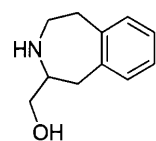


[2042]

[2043] 티오닐 클로라이드 (0.160 mL, 2.196 mmol)를 메탄올 (10 mL) 중 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-2-카르복실산 히드로클로라이드 (250 mg, 1.098 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 메탄올 (2 mL) 중 SCX (3 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 메틸 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-2-카르복실레이트 (218 mg, 1.009 mmol, 92%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[2044] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.05-7.17 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H), 3.18 (s (br), 1H), 3.12 (ddd, 1H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.89 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H), 2.61 (ddd, 1H).

[2045] 제조예 149: (2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-일)메탄올



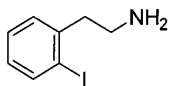
[2046]

[2047] 수소화붕소리튬 (THF 중 2 M) (1.062 mL, 2.124 mmol)을 THF (2 mL, 24.41 mmol) 중 메틸 2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-2-카르복실레이트 (218 mg, 1.062 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1 M HCl (5 mL)로 켄칭하고, 조 혼합물을 SCX (5 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 2 M NaOH (5 mL) 중에 용해시키고, EtOAc (3x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.406 mmol, 38.2%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2048] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.04-7.14 (m, 4H), 4.72 (s (br), 1H), 3.22-3.39 (m, 2H), 3.18 (ddd, 1H), 2.91 (ddd, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 2.43-2.50 (m, 3H - DMSO-d₆에 의해 중첩됨).

[2049] LC-MS: [M+H]⁺ = 178.

[2050] 제조예 150: 2-(2-아이오도페닐)에탄아민

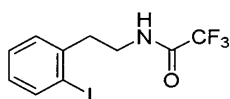


[2051]

[2052] 보란 테트라히드로푸란 착물 (THF 중 1M) (24.69 ml, 24.69 mmol)의 용액을 THF (23.6 ml) 중 2-(2-아이오도페닐)아세트니트릴 (1.702 ml, 8.23 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 질소 하에 하에 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 6M HCl (4 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 2 M NaOH로 염기성화시키고, DCM (3 x 20 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (2 g, 7.69 mmol, 93%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2053] LC-MS: $[M+H]^+ = 248$.

[2054] 제조예 151: 2,2,2-트리플루오로-N-(2-아이오도페네틸)아세트아미드

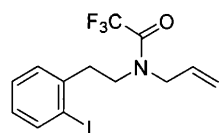


[2055]

[2056] DCM (5ml) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (2.325 ml, 16.46 mmol)을 DCM (10 ml) 중 2-(2-아이오도페닐)에탄아민 (2.033 g, 8.23 mmol) 및 트리에틸아민 (3.44 ml, 24.69 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 10% 수성 HCl (100 mL), 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 순차적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시켜 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 40 칼럼, 이소헥산 중 0 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 g, 6.92 mmol, 84%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2057] LC-MS: $[M+H]^+ = 344$.

[2058] 제조예 152: 2,2,2-트리플루오로-N-[2-(2-아이오도페닐)에틸]-N-(프로프-2-엔-1-일)아세트아미드

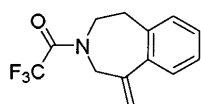


[2059]

[2060] 2,2,2-트리플루오로-N-(2-아이오도페네틸)아세트아미드 (2.45 g, 7.14 mmol)를 톨루엔 (73.8 ml) 중 KOH (1.202 g, 21.42 mmol) 및 테트라부틸암모늄 히드로젠 술페이트 (0.242 g, 0.714 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하고, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 알릴 브로마이드 (0.618 ml, 7.14 mmol)로 처리한 다음, 즉시 Pd(PPh₃)₄ (0.660 g, 0.571 mmol)로 처리하고, 황색 현탁액을 질소 하에 60℃에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 교반하면서 물 (5 mL)로 적가방식으로 처리하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g 칼럼, 헥산 중 EtOAc 0 - 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.9 g, 4.71 mmol, 66.0%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2061] LC-MS: $[M+H]^+ = 384$.

[2062] 제조예 153: 2,2,2-트리플루오로-1-(1-메틸리덴-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에탄-1-온

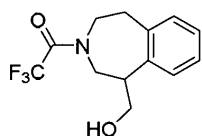


[2063]

[2064] DMF (96 ml, 1240 mmol) 중 2,2,2-트리플루오로-N-[2-(2-아이오도페닐)에틸]-N-(프로프-2-엔-1-일)아세트아미드 (1.9 g, 4.96 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.111 g, 0.496 mmol), 트리페닐포스핀 (0.260 g, 0.992 mmol), 아세트산칼륨 (1.460 g, 14.88 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.758 g, 5.45 mmol)의 교반 현탁액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (75 ml) 및 Et₂O (75 ml)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 Et₂O (50 ml x 2)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g 칼럼, 헥산 중 EtOAc 0 - 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (850 mg, 3.30 mmol, 66.5%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2065] LC-MS: [M+H]⁺ = 256.

[2066] 제조예 154: 2,2,2-트리플루오로-1-[1-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]에탄-1-온

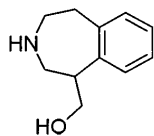


[2067]

[2068] THF (3 mL, 36.6 mmol) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(1-메틸리덴-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에탄-1-온 (260 mg, 1.019 mmol)의 용액을 보란 테트라히드로푸란 착물 (THF 중 1M) (1.121 mL, 1.121 mmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (1.5 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (1.5 mL), 및 30% H₂O₂ (0.6 mL)를 순차적으로 첨가하고, 반응을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 이어서, 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 헥산 중 EtOAc 0 - 40%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 0.243 mmol, 23.9%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2069] LC-MS: [M+H]⁺ = 274.

[2070] 제조예 155: (2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-1-일)메탄올

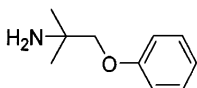


[2071]

[2072] MeOH (1 ml, 24.72 mmol) 중 2,2,2-트리플루오로-1-[1-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]에탄-1-온 (65 mg, 0.238 mmol)의 용액을 2N NaOH (0.238 mL, 0.476 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산 (0.041 mL, 0.714 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 MeOH (4 mL)로 희석한 다음, SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (35 mg, 0.188 mmol, 79%)을 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[2073] LC-MS: [M+H]⁺ = 178.

[2074] 제조예 156: 2-메틸-1-페녹시프로판-2-아민



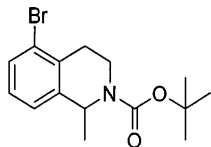
[2075]

[2076] 메틸 브로민화마그네슘 (Et₂O 중 3M) (1314 μl, 3.94 mmol)을 THF (5 mL) 중 2-페녹시아세토니트릴 (138 μl, 1.127 mmol)의 용액에 질소 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 1시간 동안 환류하고, 티타늄 (IV) 이소프로폭시드 (330 μl, 1.127 mmol)를 적가하였다. 50℃에서 밤새 질소 하에 동안 가열한 후, 염수 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건

조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (136 mg, 69%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2077] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.26-7.31 (m, 2H), 6.89-6.97 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.25 (s, 6H) (2개의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않음).

[2078] 제조예 157: tert-부틸 5-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트



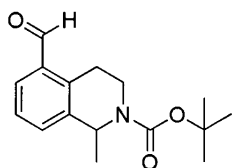
[2079]

[2080] THF (5 mL) 중 di-tert-부틸 디카르보네이트 (1.324 g, 6.07 mmol)를 THF (15 mL) 중 5-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (1.143 g, 5.05 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카에 흡수시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.549 g, 93%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하여 무색 고체로 응고시켰다.

[2081] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (dd, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 5.19 (m (br), 1H), 4.18 (m (br), 1H), 3.15 (m (br), 1H), 2.70-2.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 (d, 3H).

[2082] LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+ = 270$.

[2083] 제조예 158: tert-부틸 5-포르밀-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트

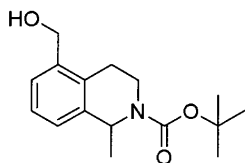


[2084]

[2085] Tert-부틸 리튬 (펜탄 중 1.7 M) (6.03 mL, 10.25 mmol)을 10분 동안 -78°C 에서 질소 하에 THF (26 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트 (1.535 g, 4.66 mmol)의 교반 용액에 적가하고, 생성된 암오렌지색/적색 용액을 -78°C 에서 30분 동안 교반하였다. 모르폴린-4-카르브알데히드 (0.700 mL, 6.99 mmol)를 적가하고, 생성된 연황색 용액을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 조심스럽게 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 연황색 오일 (1.377 g) (1399-40-4a)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (793 mg, 2.71 mmol, 58.1%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[2086] LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 298$.

[2087] 제조예 159: tert-부틸 5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트



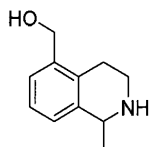
[2088]

[2089] 수소화붕소나트륨 (120 mg, 3.18 mmol)을 질소 하에 1:1 THF/MeOH (19 mL) 중 tert-부틸 5-포르밀-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트 (777 mg, 2.65 mmol)의 빙냉된 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉된 포화 수성 NH_4Cl (75 mL)으로 켄

침하고, DCM (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (756 mg, 2.59 mmol, 98%) 무색 검을 수득하였다.

[2090] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.18-7.26 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 5.06-5.32 (m (br), 1H), 4.70 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.98-4.31 (m, (br), 1H), 3.07-3.33 (m (br), 1H), 2.77-2.91 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (d, 3H). (1개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않음).

[2091] 제조예 160: (1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)메탄올

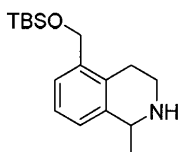


[2092]

[2093] HCl (디옥산 중 4M) (12.6 mL, 50.4 mmol)을 0°C에서 tert-부틸 5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르복실레이트 (700 mg, 2.52 mmol)에 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH (15 ml) 중 SCX (10 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH (2 x 15 ml)로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (366 mg, 81%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2094] LC-MS: [M+H]⁺ = 178.

[2095] 제조예 161: 5-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린

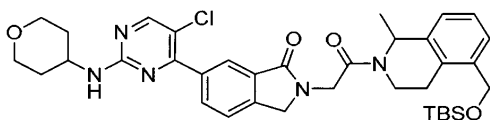


[2096]

[2097] 0°C에서 질소 하에 DMF (6.4 mL) 중 (1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)메탄올 (366 mg, 2.065 mmol)의 교반 용액에 이미다졸 (422 mg, 6.19 mmol) 및 tert-부틸클로로디메틸실란 (467 mg, 3.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 3일 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 세척하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 및 5-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-카르보알데히드의 3:2 혼합물을 무색 오일 (659 mg)로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2098] LC-MS: [M+H]⁺ = 292.

[2099] 제조예 162: 2-[2-(5-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



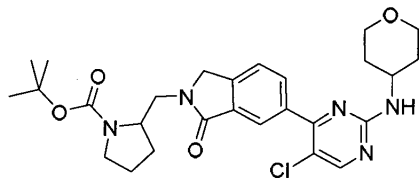
[2100]

[2101] HATU (644 mg, 1.694 mmol)를 DCM (10 ml) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (650 mg, 1.614 mmol), 5-{[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린 (659 mg, 1.356 mmol) 및 트리에틸아민 (337 μl, 2.420 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1M HCl (30 ml), 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중

0 - 6% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (390 mg, 0.490 mmol, 30.4%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2102] LC-MS: $[M+H]^+ = 676$.

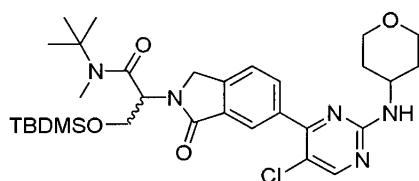
[2103] 제조예 163: tert-부틸 2-[(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트



[2104]

[2105] tert-부틸 2-[[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트 (제조예 55)로부터 제조예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

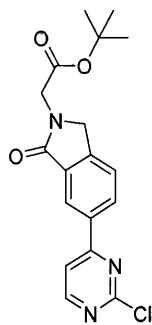
[2106] 제조예 164: (2S)-N-tert-부틸-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-메틸프로판아미드



[2107]

[2108] N-tert-부틸-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-메틸프로판아미드 (제조예 140)로부터 제조예 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2109] 제조예 165: tert-부틸 2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

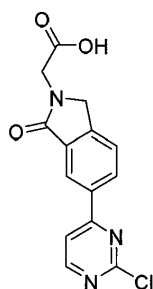


[2110]

[2111] 2,4-디클로로피리미딘을 사용하여 제조예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[2112] MS: $[M-tBu+H]^+ = 304$.

[2113] 제조예 166: 2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트산

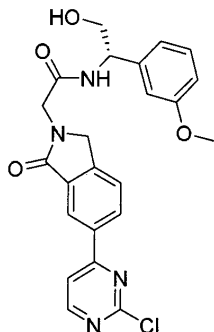


[2114]

[2115] 제조예 165를 제조예 9에 기재된 바와 같이 TFA로 처리하였다.

[2116] MS: $[M+H]^+ = 304$.

[2117] 제조예 167: 2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드

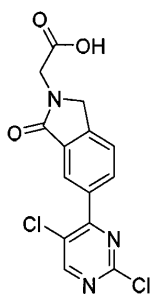


[2118]

[2119] 제조예 166을 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[2120] MS: $[M+H]^+ = 453$.

[2121] 제조예 168: 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트산



[2122]

[2123] 제조예 3을 제조예 9에 기재된 바와 같이 TFA로 처리하였다.

[2124] MS: $[M+H]^+ = 338$.

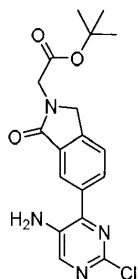
[2125] 제조예 169-171

[2126] 다음을 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 제조예 168 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
169		2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	487
170		2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드	471
171		2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	471

[2127]

[2128] 제조예 172: tert-부틸 2-[6-(5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

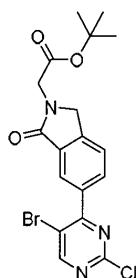


[2129]

[2130] tert-부틸 2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (제조예 2)을 제조예 3과 유사한 방식으로 5-아미노-2,4-디클로로피리미딘 (1.97 g, 12 mmol)과 커플링하여 표제 화합물 (2 g, 5.3 mmol)을 수득하였다.

[2131] MS: $[M+H]^+ = 375$.

[2132] 제조예 173: tert-부틸 2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트

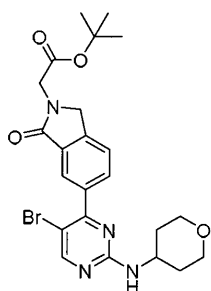


[2133]

[2134] MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 2-[6-(5-아미노-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (374 mg, 1 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. tert-부틸 니트라이트 (0.23 mL, 2 mmol)를 첨가하고, 이어서 브로민화구리 (I) (144 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온으로 가온하면서 반응물을 밤새 교반한 다음, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 25 g 칼럼, 페트롤 중 20 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (175 mg, 40%)을 수득하였다.

[2135] MS: $[M+H-tBu]^+ = 384$.

[2136] 제조예 174: tert-부틸 2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

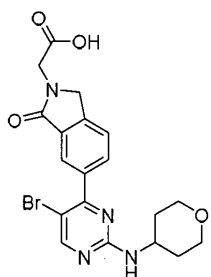


[2137]

[2138] tert-부틸 2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (175 mg, 0.4 mmol)를 제조예 4와 유사한 방식으로 옥산-4-아민으로 처리하여 표제 화합물 (100 mg, 50%)을 수득하였다.

[2139] MS: $[M+H]^+ = 503$.

[2140] 제조예 175: 2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산



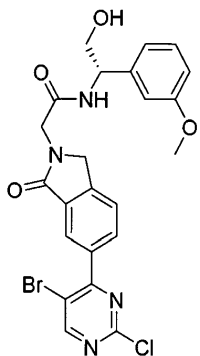
[2141]

[2142] tert-부틸 2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트

이트 (100 mg, 0.2 mmol)를 제조예 9에 기재된 바와 같이 TFA로 처리하여 표제 화합물 (90 mg, 정량적)을 수득하였다.

[2143] MS: $[M+H]^+ = 447$.

[2144] 제조예 176: 2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[2145]

[2146] (2S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄-1-올 및 2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일] 아세트산으로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2147] MS: $[M+H]^+ = 384$.

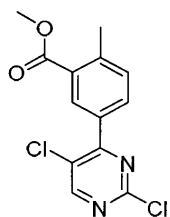
[2148] 제조예 177 및 178.

[2149] 제조예 176과 유사한 방식으로 상응하는 아민을 사용하여 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: $[M+H]^+$
177		2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	515
178		2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드	515

[2150]

[2151] 제조예 179: 메틸 5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-메틸벤조에이트

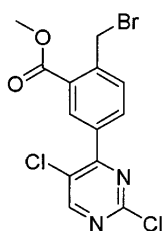


[2152]

[2153] 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트로부터 제조예 7와 유사한 방식으로 제조하였다.

[2154] MS: $[M+H]^+ = 297$.

[2155] 제조예 180: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트

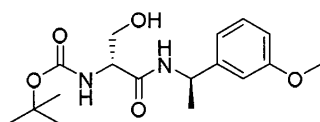


[2156]

[2157] NBS (156 mg, 0.88 mmol) 및 AIBN (3 mg, 반응물의 1wt%)을 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중 메틸 5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-메틸벤조에이트 (260 mg, 0.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 냉각되도록 하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 추가로 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 출발 물질 (10%) 및 메틸 2-(디브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (7%)로 오염되었으나, 잔류물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[2158] MS: $[M+H]^+ = 375$.

[2159] 제조예 181: tert-부틸 N-[(1R)-2-히드록시-1-{[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]카르바모일}에틸]카르바메이트

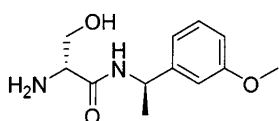


[2160]

[2161] DCM (10 mL) 중 N-Boc-D-세린 (103 mg, 0.5 mmol), (1R)-1-(3-메톡시페닐)에탄-1-아민 (0.1 mL, 0.5 mmol), HATU (210 mg, 0.55 mmol) 및 트리에틸아민 (0.3 mL, 1.5 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 수성 탄산수소나트륨 (10 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 분획을 추가로 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 25 g 칼럼, 펠트를 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 97%)을 수득하였다.

[2162] MS: $[M+H]^+ = 339$.

[2163] 제조예 182: (2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[2164]

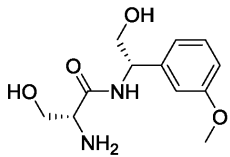
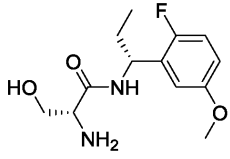
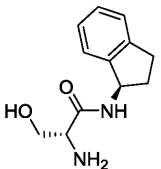
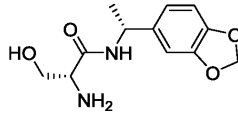
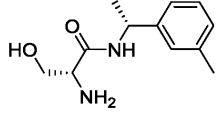
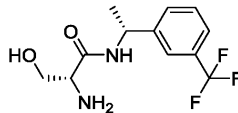
[2165] TFA (0.5 mL)를 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 N-[(1R)-2-히드록시-1-{[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]카르바모일}에틸]카르바메이트 (164 mg, 0.49 mmol)의 용

액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 톨루엔 (5 mL)을 잔류물에 첨가하고, 이것을 다시 농축시켰다. 이 절차를 반복하였다. 화합물을 정제 없이 사용하였다.

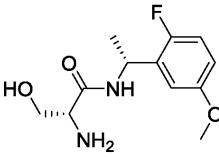
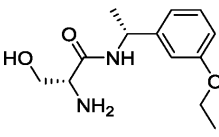
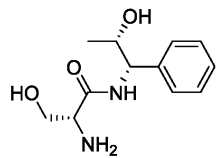
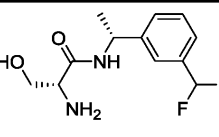
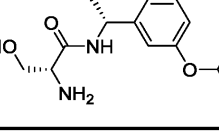
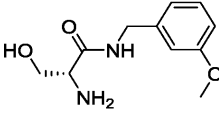
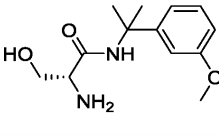
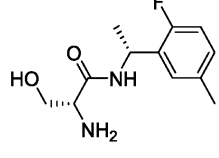
[2166] MS: $[M+H]^+ = 239$.

[2167] 제조예 183-206

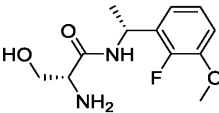
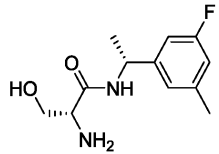
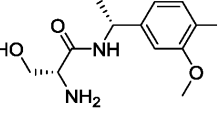
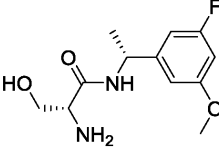
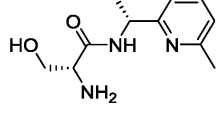
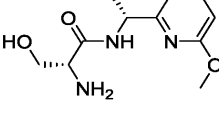
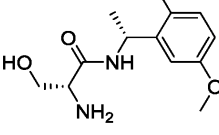
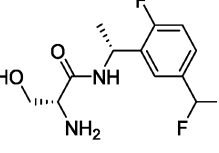
[2168] 다음을 제조예 181 및 182의 순서와 유사한 방식으로 제조하였다.

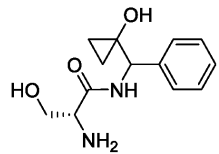
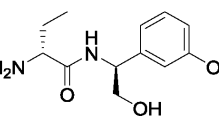
제조예	구조	명칭	MS: $[M+H]^+$
183		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	255
184		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)프로필]-3-히드록시프로판아미드	271
185		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]-3-히드록시프로판아미드	221
186		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-3-히드록시프로판아미드	253
187		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	233
188		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸]프로판아미드	277

[2169]

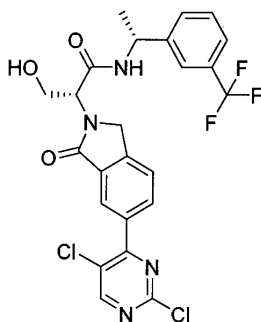
189		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	257
190		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	253
191		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로판]프로판아미드	239
192		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(3-(디플루오로메틸)페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	259
193		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	275
194		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(3-메톡시페닐)메틸]프로판아미드	225
195		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[2-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]프로판아미드	253
196		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	241

[2170]

197		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(2-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	257
198		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	241
199		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	257
200		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	257
201		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	224
202		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	240
203		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(5-메톡시-2-메틸페닐)에틸]프로판아미드	253
204		(2R)-2-아미노-N-[(1R)-1-[5-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드	277

205		(2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1S)-1-(1-히드록시시클로프로필)(페닐)메틸]프로판아미드	251
206		(2R)-2-아미노-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드	253

제조예 207: (2R)-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드



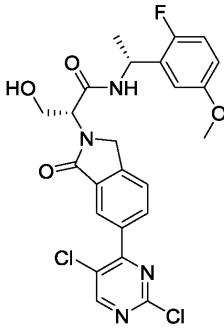
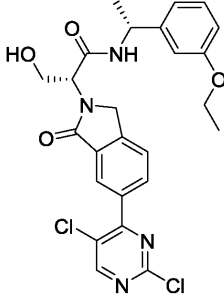
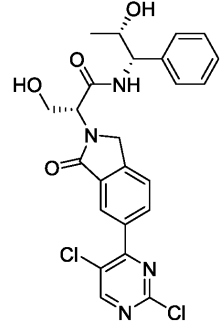
[2174]

[2175] MeCN (5 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (제조에 180, 281 mg, 0.75 mmol), (2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]-프로판아미드 (제조에 189, 207 mg, 0.75 mmol) 및 DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol)의 용액을 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)에 녹였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 추가로 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 25 g 칼럼, 펠트롤 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 27%)을 수득하였다.

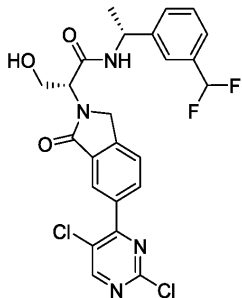
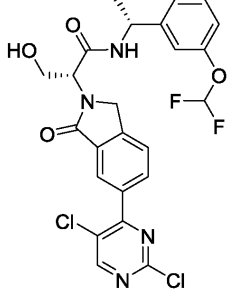
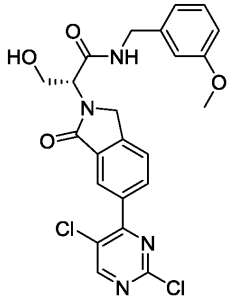
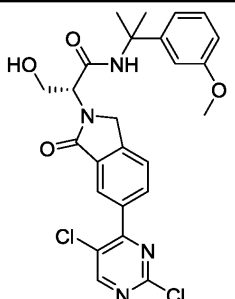
[2176] MS: $[M+H]^+ = 539$.

[2177] 제 조 예 208-224

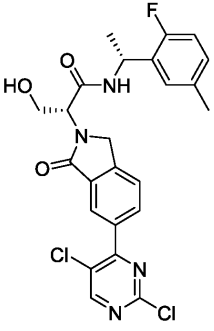
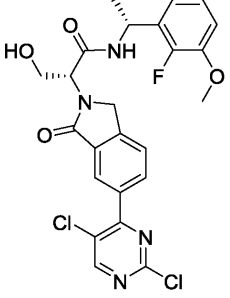
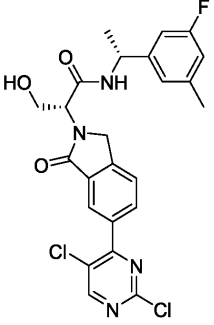
[2178] 다음을 제조예 207과 유사한 방식으로 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
208		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(2- 플루오로-5-메톡시페닐)에틸]- 3-히드록시프로판아미드	519
209		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3- 에톡시페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	515
210		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(1S,2S)-2-히드록시-1- 페닐프로필]프로판아미드	501

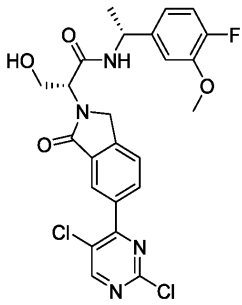
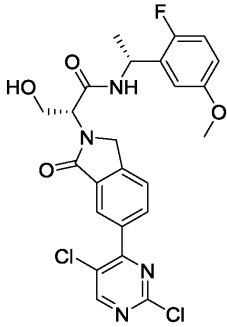
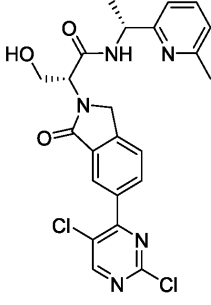
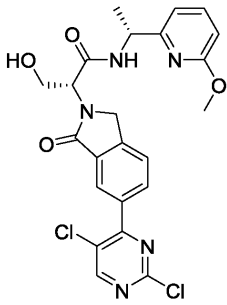
[2179]

211		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3- (디플루오로메틸)페닐]에틸]-3- 히드록시프로판아미드	521
212		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3- (디플루오로메톡시)페닐]에틸] -3-히드록시프로판아미드	537
213		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(3- 메톡시페닐)메틸]프로판아미 드	487
214		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [2-(3-메톡시페닐)프로판-2- 일]프로판아미드	515

[2180]

215		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(2- 플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	503
216		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(2- 플루오로-3-메톡시페닐)에틸]- 3-히드록시프로판아미드	519
217		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3- 플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	503

[2181]

218		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(4- 플루오로-3-메톡시페닐)에틸]- 3-히드록시프로판아미드	519
219		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(2- 플루오로-5-메톡시페닐)에틸]- 3-히드록시프로판아미드	519
220		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(1R)-1-(6-메틸피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	486
221		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	502

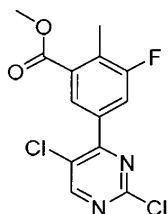
[2182]

222		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(1R)-1-(5-메톡시-2- 메틸페닐)에틸]프로판아미드	515
223		(2R)-2-[6-(2,5- 디클로로피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[5- (디플루오로메틸)-2- 플루오로페닐]에틸]-3- 히드록시프로판아미드	539
224		2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3-히드록시-N- [(1- 히드록시시클로프로필)(페닐) 메틸]프로판아미드	513

[2183]

[2184]

제조예 225: 메틸 5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-3-플루오로-2-메틸벤조에이트



[2185]

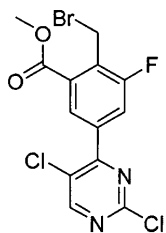
[2186]

디옥산 (4 mL) 중 메틸 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조에이트 (412 mg, 2.04 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (621 mg, 2.45 mmol), KOAc (599 mg, 6.12 mmol) 및 XPhos 팔라다사이클 G3 (34 mg, 0.041 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 디옥산 (5 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.3 mL, 2.79 mmol)의 용액 및 1M 수성 탄산나트륨 (4 mL, 4 mmol)에 부었다. 반응물을 질소 버블링에 의해 탈기한 다음, 90℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각되도록 하고, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 25 g 칼럼, 페트롤 중 0 - 40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 62%)을 수득하였다.

[2187]

MS: $[M+H]^+ = 315$.

[2188] 제조예 226: 메틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트

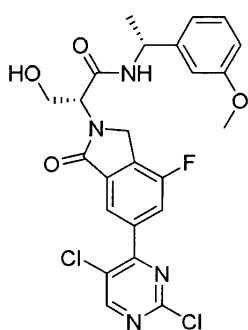


[2189]

[2190] 제조예 225를 제조예 180와 유사한 절차를 사용하여 브로민화하였다.

[2191] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.73 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 5.06 (2H, d), 4.02 (3H, s).

[2192] 제조예 227: (2R)-2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드

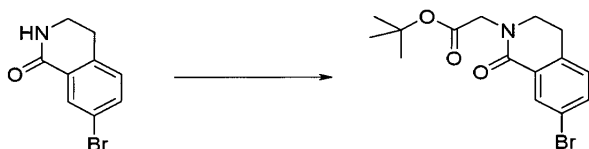


[2193]

[2194] 제조예 226을 제조예 207에 기재된 바와 같이 제조예 182로 처리하였다.

[2195] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$.

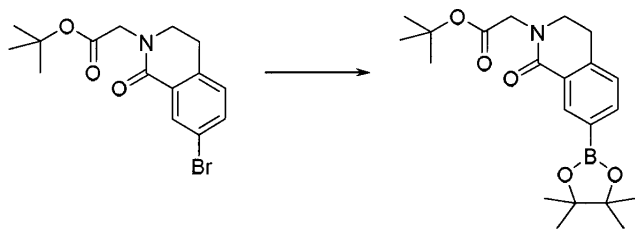
[2196] 제조예 228: tert-부틸 2-(7-브로모-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세테이트



[2197]

[2198] 0°C (빙조)로 냉각된 DMF (7.40 mL) 중 7-브로모-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (0.500 g, 2.22 mmol)에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 0.098 g, 2.44 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. tert-부틸 브로모아세테이트 (0.361 mL, 2.44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 염수 용액 (3x)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (구배 용리, 0-50%, 에틸 아세테이트/페트롤 40-60°C) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (694 mg)을 수득하였다, MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$ (-tBu).

[2199] 제조예 229: tert-부틸 2-[1-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]아세테이트



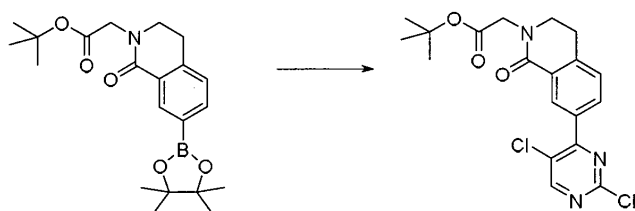
[2200]

[2201]

tert-부틸 2-(7-브로모-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세테이트 (0.694 g, 2.05 mmol), 비스 피나콜레이토디보론 (0.676 g, 2.66 mmol) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.075 g, 0.10 mmol) 및 아세트산칼륨 (0.502 g, 5.12 mmol)을 디옥산 (5.12 mL) 중에 용해시키고 질소 하에 탈기시켰다 (5분). 반응물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 그 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 상 분리를 통해 여과하고, 유기 층을 분리하였다. 이를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (777 mg)을 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 조 혼합물로서 곧장 사용하였다.

[2202]

제조예 230: tert-부틸 2-[7-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]아세테이트



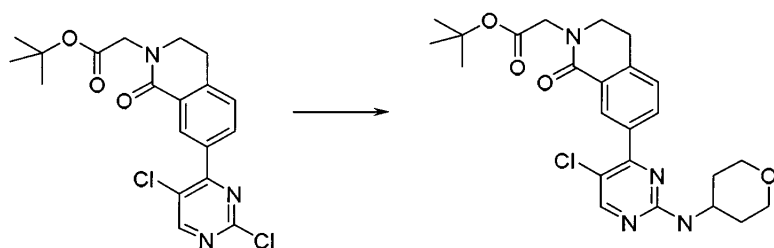
[2203]

[2204]

디옥산 (5.58 mL) 및 물 (2.79 mL) 중 tert-부틸 2-[1-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]아세테이트 (0.777 g, 2.01 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.555 g, 3.03 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)에 탄산칼륨 (0.555 g, 4.02 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수 용액으로 세척하였다. 통과된 분리를 통과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (구배 용리, 0-100%, 에틸 아세테이트/헥산 40-60℃) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.701 g), MS: $[M+H]^+ = 352$ (-tBu)을 수득하였다.

[2205]

제조예 231: tert-부틸 2-(7-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세테이트

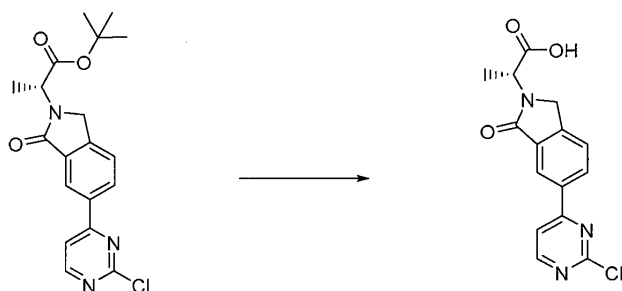


[2206]

[2207]

DMF (8.61 mL) 중 tert-부틸 2-[7-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]아세테이트 (0.701 g, 1.72 mmol) 및 4-아미노옥산 (0.973 g, 8.61 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (0.900 mL, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 바이오타지 MeCN/물, 0-40% 구배 용리에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.497 g)을 수득하였다, MS: $[M+H]^+ = 473$.

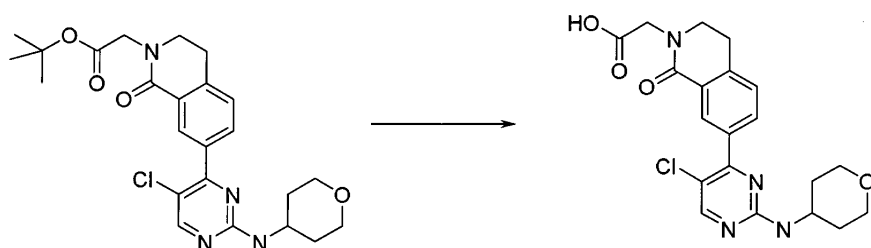
[2208] 제조예 232: (2R)-2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산



[2209]

[2210] tert-부틸 (2R)-2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트 (1.10 g, 2.95 mmol)를 DCM (19.7 mL) 및 TFA (9.83 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고 디에틸 에테르로부터 침전시켰다. 고체를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.922 g)을 수득하였다, MS: $[M+H]^+ = 318$.

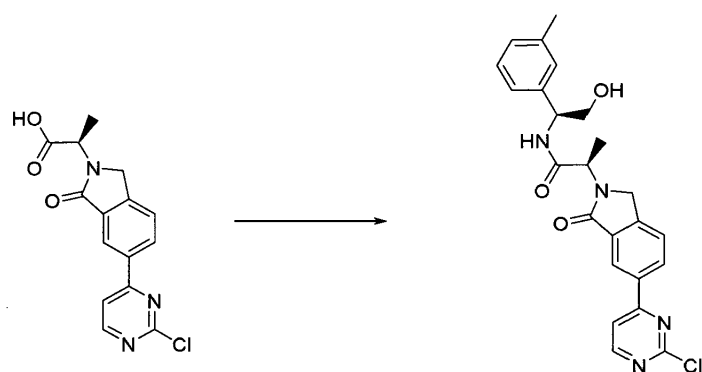
[2211] 제조예 233: 2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세트산



[2212]

[2213] tert-부틸 2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세테이트를 사용하는 것을 제외하고 상기와 같이 제조하여 표제 화합물 (0.305 g)을 수득하였다 MS: $[M+H]^+ = 417$.

[2214] 제조예 234: (2R)-2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드



[2215]

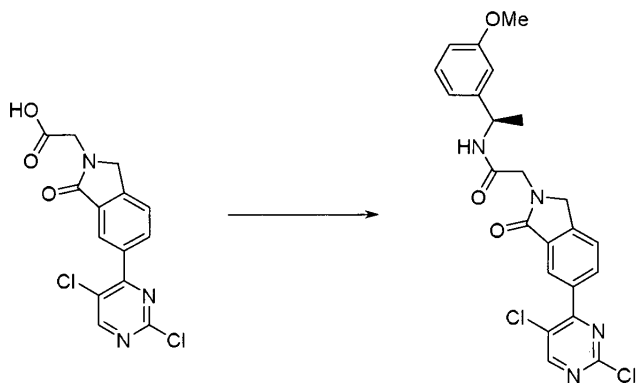
[2216] DMF (7.87 mL) 중 (2R)-2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산 (0.499 g, 1.57 mmol), (2S)-2-아미노-2-(3-메틸페닐)에탄-1-올 히드록로라이드 (0.353 g, 1.89 mmol) 및 TBTU (0.758 g, 2.36 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (1.10 mL, 6.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3 x)로 추출하였다. 합한 유기부를 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (구배 용리, 0-100%, 에틸 아세테이트/석유 스피릿 40-60°C)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.279 g)을 수득하였다 MS: $[M-H]^- = 449$.

[2217] 제조예 235: (2R)-2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-

1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드

[2218] (2S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄-1-올 히드록로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기와 같이 제조하고, 후처리를 사용하고, 물을 첨가하고, 형성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 물 및 페트롤로 세척하였다. 진공 오븐 중에서 40℃에서 2시간 동안 건조하여 표제 화합물 (0.338 g)를 수득하였다 MS: $[M-H]^- = 465$.

[2219] 제조예 236: 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드

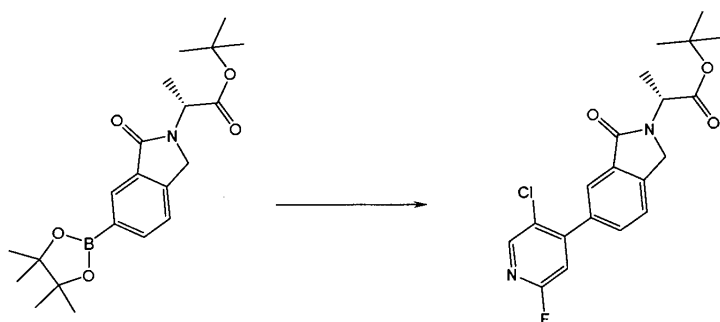


[2220]

[2221] DMF (14.84 mL) 중 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세트산 (1.00 g, 2.97 mmol), (R)-(+)-1-(3-메톡시페닐)에틸아민 (0.672 g, 4.45 mmol) 및 HATU (1.693 g, 4.45 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (2.07 mL, 11.87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 (구배 용리, 0-100%, 에틸 아세테이트/페트롤 40-60℃) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 813 mg을 수득하였다.

[2222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.03 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d).

[2223] 제조예 237: tert-부틸 (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판오에이트

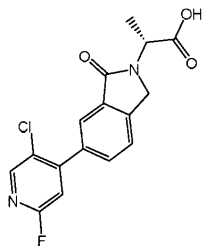


[2224]

[2225] tert-부틸 (2R)-2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판오에이트 (중간체 89, 1.13 g, 2.92 mmol), 2-플루오로-4-아이오도-5-클로로피리딘 (1.50 g, 5.84 mmol, 2 당량), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (337 mg, 0.1 당량) 수성 탄산나트륨 (2.92 mL, 2M, 5.84 mmol) 및 디옥산의 혼합물 (20 mL)을 질소 하에 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (x2) 및 염수로 세척한 후, 이것을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 페트롤 중 20-100% EtOAc 표제 화합물 (403 mg)을 용리하면서 실리카 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 수득하였다.

[2226] LC-MS: $[M+H]^+ = 391$

[2227] 제조예 238: (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산

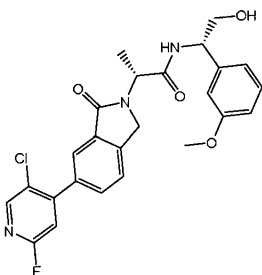


[2228]

[2229] 디옥산 (2.58 mL, 10.3 mmol, 10 당량) 중 DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판노에이트 (403 mg, 1.03 mmol)에 4M HCl의 용액을 첨가하고, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 표제 화합물 (291 mg)을 수득하였다.

[2230] LC-MS: $[M+H]^+ = 335$

[2231] 제조예 239: (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드

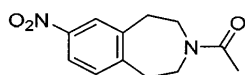


[2232]

[2233] DCM (2 mL) 중 (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판산 (145 mg, 0.43 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (242 mL, 1.73 mmol, 4 당량), (2S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄-1-올 히드록로라이드 염 (97 mg, 0.48 mmol, 1.1 당량) 및 TBTU (153 mg, 0.48 mmol, 1.1 당량)를 첨가하고, 반응물을 66시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM와 물 사이에 분배하였다. 수층을 추가로 DCM으로 추출한 다음, 합한 유기 상을 물 (x2), 중탄산나트륨 (x2) 및 염수로 세척한 후, 이것을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 페트를 중 50-100% EtOAc로 용리시킨 다음, EtOAc 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 실리카 칼럼에 의해 정제하여 표제 화합물 (108 mg)을 수득하였다.

[2234] LC-MS: $[M+H]^+ = 484$

[2235] 제조예 240: 1-(7-니트로-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에탄-1-온



[2236]

[2237] 황산 (35.0 mL, 35.0 mmol)을 1,4-디옥산 (35 mL) 중 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 (3.0 g, 20.4 mmol)의 교반 용액에 적가하고, 용매를 진공 하에 정제하여 점착성 페이스트를 수득하였다. 이소-프로판올 (약 5 mL)의 작은 부피를 첨가하여 응고를 유도한 다음, EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 EtOAc (25 mL) 및 이소-헥산 (50 mL)으로 세척하여 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 술페이트 (4.0 g, 16.1 mmol, 79%)를 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

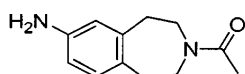
[2238] 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 술페이트 (4.0 g, 16.3 mmol)를 질산 (70% w/w, 10.0 mL, 157.0 mmol) 및 황산 (95% w/w, 10.0 mL, 178.0 mmol)의 교반 혼합물에 0℃에서 조금씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 2

시간 동안 교반하였다. 차가운 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 을 첨가하여 염기성화시키고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 7-니트로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀을 갈색 고체 (3.5 g, 112%)로서 수득하였다. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504$. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2239] 조 7-니트로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 (3.5g)을 DCM (40 mL,) 중에 용해시키고, DIPEA (3.13 mL, 17.94 mmol)를 첨가한 다음, 아세트산 무수물 (1.69 mL, 17.94 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, DCM (50 mL)로 희석한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 고체 (5 g)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.40 g, 7.68 mmol, 47%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[2240] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235$.

[2241] 제조예 241: 1-(7-아미노-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에탄-1-온

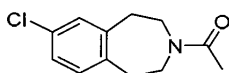


[2242]

[2243] EtOH (18 mL) 중 1-(7-니트로-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (2.40 g, 7.68 mmol) 및 Pd-C (150 mg, 0.141 mmol)의 혼합물을 2 Bar로 16시간 동안 수소화시켰다. 불균질 혼합물을 여과하고, EtOH (2 x 40 mL)로 세척한 다음, 농축시켜 적색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 MeOH 중 SCX (10 g)의 칼럼 상에 로딩 하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 적색 고체를 수득하였다. 뜨거운 EtOH (~10 mL)로부터 적색 고체를 재결정화하고, 생성된 고체를 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (650 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. 필터 케이크를 추가로 EtOH (50 mL)로 세척한 다음, 농축시켜 표제 화합물의 제2 수확물 (440 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. 필터 케이크를 추가로 EtOH (50 mL)로 세척한 다음, 농축시켜 표제 화합물의 제3 작물을 갈색 고체 (200 mg)로서 수득하였다. 3개 분획을 합하여 표제 화합물 (1.29 g, 78%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2244] LC-MS (불량 발색단): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205$.

[2245] 제조예 242: 1-(7-클로로-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에탄-1-온

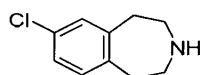


[2246]

[2247] MeCN (19.6 mL) 중 1-(7-아미노-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (800 mg, 3.92 mmol)의 용액을 MeCN (19.6 mL) 중 구리 (II) 클로라이드 (632 mg, 4.70 mmol) 및 부틸 니트라이드 (0.687 mL, 5.88 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 50-100% EtOAc/이소헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 (260 mg, 1.10 mmol, 28%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치하여 응고시켜 황갈색 고체를 수득하였다.

[2248] LC-MS (불량 발색단): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224$.

[2249] 제조예 243: 7-클로로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀



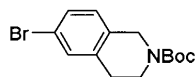
[2250]

[2251] 1-(7-클로로-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (40 mg, 0.18 mmol) 및 6 M HCl의 혼합물 (2.0 mL, 12.00 mmol)을 환류 하에 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 2 M NaOH (수성)로

염기성화시키고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물 (80% NMR 순도)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2252] LC-MS (불량 발색단): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182$.

[2253] 제조예 244: tert-부틸 6-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

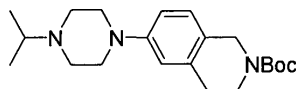


[2254]

[2255] DCM (4 mL) 중 di-tert-부틸디카르보네이트 (1.11 mL, 4.76 mmol)의 용액을 DCM 중 6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (0.990 g, 4.67 mmol)의 현탁액 (6 mL)에 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 tert-부틸 6-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (1.564 g, 4.66 mmol, 100%)를 오렌지색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2256] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.39 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.53 (2H, dd), 2.77 (2H, dd), 1.43 (9H, s).

[2257] 제조예 245: tert-부틸 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

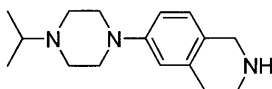


[2258]

[2259] 마이크로웨이브 튜브에 RuPhos-Pd G3 (25 mg, 0.030 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드 (92 mg, 0.953 mmol)를 채웠다. 튜브를 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전하였다. THF (1.2 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.596 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 1-이소프로필피페라진 (111 μ L, 0.774 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 65°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하고, EtOAc을 포함하는 셀라이트, 용리를 통해 여과하였다 (50 mL). 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물 (125 mg, 49%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2260] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6.98 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 4.38 (2H, s), 3.50 (2H, dd), 3.10 - 3.03 (4H, m), 2.71 (2H, dd), 2.68 - 2.62 (1H, m), 2.59 - 2.52 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.00 (6H, d).

[2261] 제조예 246: 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

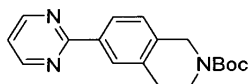


[2262]

[2263] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (125 mg, 0.29 mmol) 및 TFA (0.34 mL, 4.38 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (80 mg, 0.29 mmol, 100%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2264] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6.83 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 4H), 2.90 (dd, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.00 (d, 6H).

[2265] 제조예 247: tert-부틸 6-(피리미딘-2-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

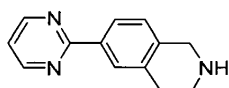


[2266]

[2267] 마이크로웨이브 튜브에 tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.300 g, 0.835 mmol), 2-클로로피리미딘 (0.080 g, 0.696 mmol) 및 Sphos-Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol)을 채웠다. 튜브를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (7 ml)을 첨가하고, 이어서 2 M 수산화리튬 (수성) (1.39 ml, 2.78 mmol)을 첨가하였다. 튜브를 배기시키고 질소 (x 2)로 재충전하고, 80℃에서 밤새 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 46%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2268] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.89 (2H, d), 8.24 - 8.17 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.33 (1H, d), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, dd), 2.89 (2H, dd), 1.45 (9H, s).

[2269] 제조예 248: 6-(피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

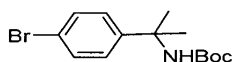


[2270]

[2271] 제조예 246과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 생성물을 90% 순도로 수득하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2272] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.87 (2H, d), 8.19 - 8.09 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.16 (1H, d), 4.08 (1H, s), 3.92 (2H, s), 2.99 (2H, dd), 2.79 (2H, dd).

[2273] 제조예 249: tert-부틸 (2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카르바메이트

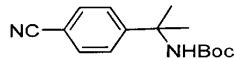


[2274]

[2275] Boc-무수물 (278 μl, 1.197 mmol) 및 트리에틸아민 (306 μl, 2.195 mmol)을 0℃에서 DCM (10 mL) 중 2-(4-브로모페닐)프로판-2-아민·HCl (250 mg, 0.998 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl (수성) (5 mL), 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (332 mg, 101%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[2276] ¹H NMR (클로로포름-d) δ : 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.52 (d, 9H).

[2277] 제조예 250: tert-부틸 (2-(4-시아노페닐)프로판-2-일)카르바메이트

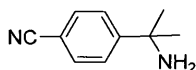


[2278]

[2279] 시안화아연 (99 mg, 0.845 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (122 mg, 0.106 mmol)를 DMF (1 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (332 mg, 1.057 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (2 mL)과 Et₂O (3 mL) 사이에 분배하였다. 조 생성물을 Et₂O (2 x 3 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[2280] LC-MS: [M+Na]⁺ = 283

[2281] 제조예 251: 4-(2-아미노프로판-2-일)벤조니트릴

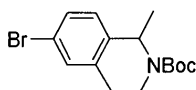


[2282]

[2283] tert-부틸 (2-(4-시아노페닐)프로판-2-일)카르바메이트 (100 mg, 0.384 mmol)를 실온에서 포름산 (1 mL) 중에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 중 탄산나트륨 (3.0 g, 28.3 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축 건조시켜 표제 화합물 (57 mg, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2284] ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.68 - 7.62 (m, 4H), 1.56 - 1.50 (m, 6H).

[2285] 제조예 252: tert-부틸 6-브로모-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

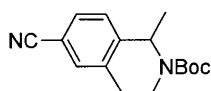


[2286]

[2287] Boc-무수물 (0.360 mL, 1.550 mmol)을 DCM (5 mL) 중 6-브로모-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (292 mg, 1.291 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (307 mg, 67%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2288] LC-MS: [M-tBu]⁺ = 270.

[2289] 제조예 253: tert-부틸 6-시아노-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

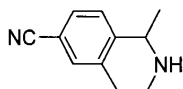


[2290]

[2291] DMA (2 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (85 mg, 0.261 mmol) 및 시안화아연 (32 mg, 0.274 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기하고, Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol)를 네 번에 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 질소 하에 2시간 동안 100℃ (블록 온도)로 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 셀라이트로 EtOAc (50 mL)로 용리시키면서 여과하였다. 여과물을 포화 NaHCO₃ (수성) (2 x 10 mL), 물 (2 x 10 mL) 및 염수 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 78%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2292] LC-MS: [M-tBu]⁺ = 217.

[2293] 제조예 254: 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-카르보니트릴

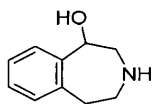


[2294]

[2295] tert-부틸 6-시아노-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (56 mg, 0.206 mmol)를 DCM (2.6 mL) 중에 용해시키고, TFA (317 μl, 4.11 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH 중 SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (32 mg, 86%)을 무색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2296] LC-MS: [M+H]⁺ = 173 (불량 발색단).

[2297] 제조예 255: 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-올

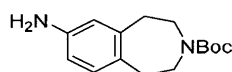


[2298]

[2299] MeOH (9.5 mL):DCM (10 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(1-메틸렌-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (제조예 153) (200 mg, 0.784 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음 청색으로 변할 때까지 오존으로 처리하였다 (약 15분). 청색이 소멸될 때까지 질소를 버블링시킨 다음, NaBH₄ (89 mg, 2.351 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20℃로 가온하면서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 2,2,2-트리플루오로-1-(1-히드록시-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (100 mg, 49% 수율)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가의 특징화 및 정제 없이 사용하였다. 조 생성물을 MeOH (3.3 mL)에 용해시키고, 2 M NaOH (수성) (0.784 mL, 1.567 mmol)으로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 아세트산 (0.135 mL, 2.351 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 MeOH (4 mL)로 희석한 다음 SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-올 (38 mg, 27% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2300] LC-MS: [M+H]⁺ = 164.

[2301] 제조예 256: tert-부틸 7-아미노-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카르복실레이트

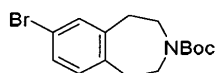


[2302]

[2303] EtOH (18 mL):THF (4 mL) 중 tert-부틸 7-니트로-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (1.94 g, 6.64 mmol) 및 Pd-C (0.127 g, 0.119 mmol)의 혼합물을 2 Bar로 16시간 동안 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOH (2 x 10 mL)로 세척한 다음, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (1.74 g, 90%)로서 수득하였다.

[2304] LC-MS [M-tBu+H]⁺ = 207

[2305] 제조예 257: tert-부틸 7-브로모-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카르복실레이트

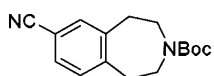


[2306]

[2307] MeCN (33 mL) 중 tert-부틸 7-아미노-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (1.742 g, 6.64 mmol)의 용액을 MeCN (33 mL) 중 브로민화구리 (II) (1.780 g, 7.97 mmol) 및 부틸 니트라이트 (1.164 mL, 9.96 mmol)의 혼합물에 60℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 건조 농축시켜 조 생성물을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, 이소-헥산 중 EtOAc 0 - 20%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 19%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2308] LC-MS [M-tBu+H]⁺ = 270 (⁷⁹Br에 대해서임).

[2309] 제조예 258: tert-부틸 7-시아노-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카르복실레이트



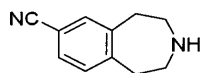
[2310]

[2311] DMA (10 mL) 중 tert-부틸 7-브로모-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (440 mg, 1.349 mmol) 및 시안화아연 (166 mg, 1.416 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, Pd(PPh₃)₄ (156 mg, 0.135 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 질소 하에 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각

되도록 한 다음, EtOAc (50 mL)로 용리시키면서 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과물을 포화 NaHCO_3 (수성) (2 x 10 mL), 물 (2 x 10 mL) 및 염수 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (240 mg, 65%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치 시 응고하여 무색 고체를 수득하였다.

[2312] LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+ = 217$.

[2313] 제조예 259: 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-7-카르보니트릴

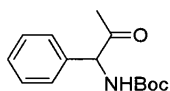


[2314]

[2315] tert-부틸 7-시아노-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (50 mg, 0.184 mmol)를 DCM (2.4 mL) 중에 용해시키고, TFA (283 μL , 3.67 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 MeOH 중 SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (27 mg, 81%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2316] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173$.

[2317] 제조예 260: tert-부틸 (2-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트

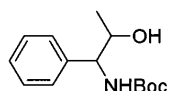


[2318]

[2319] 트리에틸아민 (580 μL , 4.16 mmol)을 THF (14 mL) 중 1-아미노-1-페닐프로판-2-온 히드록로라이드 (350 mg, 1.885 mmol) 및 Boc-무수물 (462 mg, 2.074 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (수성) (50 mL)과 EtOAc (50 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (470 mg)을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (183 mg, 38%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[2320] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.60 (1H, d), 7.42 - 7.23 (5H, m), 5.25 (1H, d), 2.03 (3H, s), 1.38 (9H, s).

[2321] 제조예 261: tert-부틸 (2-히드록시-1-페닐프로필)카르바메이트

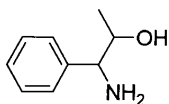


[2322]

[2323] 수산화붕소나트륨 (31.9 mg, 0.825 mmol)을 MeOH (3 mL) 중 tert-부틸 (2-옥소-1-페닐프로필)카르바메이트 (210 mg, 0.825 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 백색 고체 (200 mg)로서 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, DCM 중 0-10% THF)에 의해 정제하여 표제 화합물 (172 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 ^1H NMR에 의해 결정된 시스- 및 트랜스-이성질체의 84:16 혼합물로서 수득하고, 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[2324] LC-MS: $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+ = 196$.

[2325] 제조예 262: 1-아미노-1-페닐프로판-2-올

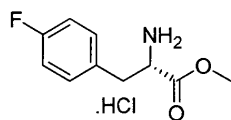


[2326]

[2327] TFA (1.3 mL, 16.70 mmol)를 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시-1-페닐프로필)카르바메이트 (0.170 g, 0.338 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 SCX에 의해 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH (3 칼럼 부피)로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 1% NH₃ (3 칼럼 부피)로 용리시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (104 mg, 95%)을 오일로서 수득하였다. 생성물을 ¹H NMR에 의해 결정된 시스- 및 트랜스-이성질체의 10:1 혼합물로서 수득하고, 후속 단계 중 추가 정제없이 사용하였다.

[2328] LC-MS: [M+H]⁺ = 152.

[2329] 제조예 263: 메틸 (S)-2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로파노에이트 히드로클로라이드

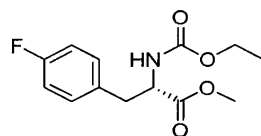


[2330]

[2331] 메탄올 (10 mL)을 교반하고, 빙조에서 냉각시키고, 아세틸 클로라이드 (1.8 mL, 25.3 mmol)로 적가 처리하였다. 용액을 10분 동안 교반하고, (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-플루오로페닐)프로판산 (730 mg, 2.58 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 증발시켜 표제 화합물 (610 mg, 99%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2332] LC-MS: [M+H]⁺ = 198.

[2333] 제조예 264: 메틸 (S)-2-((에톡시카르보닐)아미노)-3-(4-플루오로페닐)프로파노에이트

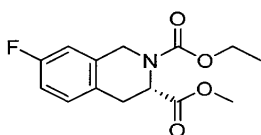


[2334]

[2335] DCM (10 mL) 및 피리딘 (439 μL, 5.43 mmol) 중 (S)-메틸 2-아미노-3-(4-플루오로페닐)프로파노에이트.HCl (610 mg, 2.61 mmol)의 교반 현탁액을 빙조에서 냉각시키고, DCM (1 mL) 중 에틸 클로로포르메이트 (266 μL, 2.77 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 생성된 황색 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 물 (20 mL)과 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켜 황색 오일 (683 mg)을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (648 mg, 91%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2336] LC-MS: [M+H]⁺ = 270.

[2337] 제조예 265: 2-에틸 3-메틸 (S)-7-플루오로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트



[2338]

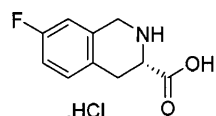
[2339] 아세트산 (3 mL) 중 (S)-메틸 2-((에톡시카르보닐)아미노)-3-(4-플루오로페닐)프로파노에이트 (646 mg, 2.399 mmol) 및 파라포름알데히드 (76 mg, 2.52 mmol)의 교반 현탁액을 진한 황산 (1 mL)으로 적가 처리하고, 밤새 교

반하여 투명한 용액을 수득하였다. 혼합물을 물 (20 mL)과 에틸 아세테이트 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 (수성) (2 x 20 mL)에 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (492 mg, 72%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2340] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282$.

[2341] (주: 생성물을 또한 ^1H NMR로 분석하였으며, 이는 테트라히드로퀴놀린 입체형태의 혼합물을 나타냄)

[2342] 제조예 266: (S)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 히드로클로라이드

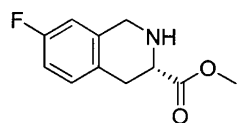


[2343]

[2344] (S)-2-에틸 3-메틸 7-플루오로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트 (487 mg, 1.731 mmol) 및 5 N 염산의 혼합물 (8 mL)을 교반하고, 24시간 동안 환류하에 가열한 다음, 실온에서 2일 동안 교반하여 황색 용액 중에 현탁된 백색 고체를 수득하였다. 혼합물을 추가로 6시간 동안 환류시켜 투명한 용액에 이어서 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 여과하였다. 고체를 물 (5 mL)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (204 mg, 50%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 추가의 생성물 (170 mg, 38%)을 진공 하에 여과물을 농축 시킴으로써 90% 순도로 수득하였다. 생성물 둘 다를 합하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2345] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196$.

[2346] 제조예 267: 메틸 (S)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실레이트

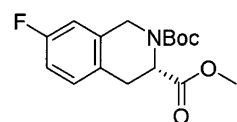


[2347]

[2348] 메탄올 (10 mL)을 교반하고, 빙조에서 냉각시키고, 아세틸 클로라이드 (1 mL, 14.06 mmol)로 적가 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, (S)-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산.HCl (374 mg, 1.615 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 에테르 (10 mL)와 포화 NaHCO_3 (수성) (10 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에테르 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켜 표제 화합물 (313 mg, 88%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[2349] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210$.

[2350] 제조예 268: 2-(tert-부틸) 3-메틸 (S)-7-플루오로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트

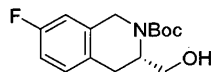


[2351]

[2352] THF (5 mL) 중 (S)-메틸 7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (300 mg, 1.434 mmol) 및 트리에틸아민 (0.440 mL, 3.15 mmol)의 교반 용액을 Boc-무수물 (0.366 mL, 1.577 mmol)로 처리하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 에테르 (20 mL)에 녹이고, 1 M 수성 황산수소칼륨 용액 (10 mL)에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-25% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (426 mg, 94%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2353] LC-MS: $[M-CO_2tBu+H]^+ = 210$.

[2354] 제조예 269: tert-부틸 (S)-7-플루오로-3-(히드록시메틸)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트

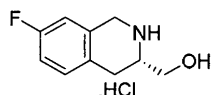


[2355]

[2356] THF (3 mL) 중 (S)-2-tert-부틸 3-메틸 7-플루오로-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트 (148 mg, 0.478 mmol)의 교반 용액을 THF (0.48 mL, 0.960 mmol) 중 수소화붕소리튬의 2 M 용액으로 적가 처리하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)의 조심스러운 첨가에 의해 켄칭하고, 에테르 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (116 mg, 83%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2357] LC-MS $[M-CO_2tBu+H]^+ = 182$.

[2358] 제조예 270: (S)-(7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-일)메탄올 히드로클로라이드

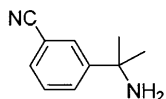


[2359]

[2360] 에테르 (2 mL) 중 (S)-tert-부틸 7-플루오로-3-(히드록시메틸)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (108 mg, 0.384 mmol)의 교반 용액을 에테르 (2 mL, 4.00 mmol)에서 염화수소 용액의 2 M 용액으로 처리하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 추가의 에테르 중 염화수소 용액의 2 M 용액 (2 mL, 4.00 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 현탁액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (127 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2361] LC-MS: $[M+H]^+ = 182$.

[2362] 제조예 271: 3-(2-아미노프로판-2-일)벤조니트릴

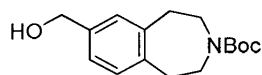


[2363]

[2364] 제조예 249, 250 및 251과 유사한 절차를 사용하여 2-(3-브로모페닐)프로판-2-아민으로부터 제조하였다.

[2365] ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.78 (1H, dd), 7.70 (1H, ddd), 7.43 (1H, ddd), 7.36 (1H, dd), 1.61 (2H, s (br)), 1.42 (6H, s).

[2366] 제조예 272: tert-부틸 7-(히드록시메틸)-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카르복실레이트



[2367]

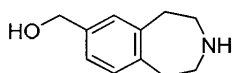
[2368] THF (10 mL) 중 tert-부틸 7-브로모-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (350 mg, 1.073 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 -70 내지 -65°C에서 15분에 걸쳐 tert-부틸리튬 (헥산 중 1.7 M, 1.39 mL, 2.360 mmol)으로 적가 처리하고, -70°C에서 30분 동안 교반하여 암적색 용액을 수득하였다. 용액을 모르폴린-4-카르브알데히드 (236 μl, 2.360 mmol)로 적가 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 용액을 포화 NH₄Cl (수성) (50 mL)의 조심스러운 첨가에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켜 tert-부틸 7-포르밀-1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-카르복실레이트를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사

용하였다. NaBH_4 (57 mg, 1.500 mmol)을 2M NaOH (500 μl , 1.000 mmol) 및 MeOH (2 mL) 중 tert-부틸 7-포르밀-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (138 mg, 0.500 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (53 mg, 36%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2369] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.07 (3H, q), 5.09 (1H, t), 4.43 (2H, d), 3.47 - 3.41 (4H, m), 2.85 - 2.78 (4H, m), 1.42 (9H, s).

[2370] LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 300$ (매우 약한 발색단).

[2371] 제조예 273: (2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)메탄올

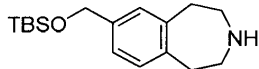


[2372]

[2373] tert-부틸 7-(히드록시메틸)-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-카르복실레이트 (53 mg, 0.191 mmol)를 DCM (2.5 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시키고, TFA (294 μl , 3.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 MeOH 중 SCX (2 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (45 mg, 133%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2374] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.19 - 7.07 (3H, m), 4.65 (2H, s), 3.05 - 2.95 (9H, m). (교환가능한 양성자는 관찰되지 않음)

[2375] 제조예 274: 7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀

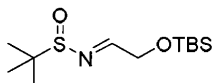


[2376]

[2377] 이미다졸 (52 mg, 0.762 mmol) 및 tert-부틸클로로디메틸실란 (42 mg, 0.279 mmol)을 0°C에서 DCM (2 mL) 중 (2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-7-일)메탄올 (45 mg, 0.254 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (49 mg, 66%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[2378] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.12 - 7.02 (3H, m), 4.69 (2H, s), 3.02 - 2.90 (9H, m), 0.94 (9H, s), 0.10 (6H, s).

[2379] 제조예 275: (E)-N-(2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드



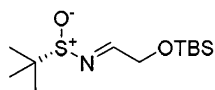
[2380]

[2381] 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (200 mg, 1.650 mmol)에 이어서 황산구리 (II) (527 mg, 3.30 mmol)을 DCM (5 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)아세트알데히드 (0.346 mL, 1.815 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, DCM로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (325 mg, 70%)을 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 응고하였다.

[2382] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.06 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.21 (9H, s), 0.92 (9H, s), 0.10 (6H, s).

[2383] LC-MS: $[M+H]^+ = 278$.

[2384] 제조예 276: (S,E)-N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

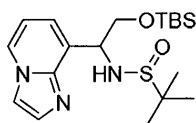


[2385]

[2386] 제조예 275와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2387] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, t), 4.54 (2H, d), 1.20 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.09 (6H, s).

[2388] 제조예 277: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

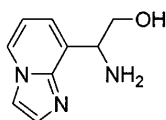


[2389]

[2390] n-BuLi (헥산, 0.216 mL 중 2.5 M, 0.541 mmol)을 건조 THF (2 mL) 중 8-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (97 mg, 0.491 mmol)의 용액에 -78°C 에서 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (E)-N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (150 mg, 0.541 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (수성) (30 mL)으로 켄칭하고, 정치되도록 두었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 MeOH 0에서 6%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (82 mg, 38%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2391] LCMS: $[M+H]^+ = 396$.

[2392] 제조예 278: 2-아미노-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (1427-17)

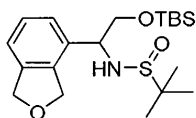


[2393]

[2394] HCl (디옥산 중 4 M 용액, 0.19 mL, 0.748 mmol)을 MeOH (1 mL) 중 N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (82 mg, 0.187 mmol)의 교반 용액에 0°C 에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (45 mg, 102%)을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2395] LCMS: $[M+H]^+ = 178$.

[2396] 제조예 278: N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

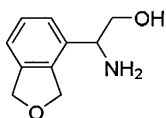


[2397]

[2398] 제조예 277와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2399] LCMS: $[M+H]^+ = 398$.

[2400] 제조예 280: 2-아미노-2-(1,3-디히드로이소벤조푸란-4-일)에탄-1-올

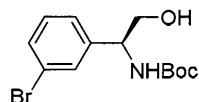


[2401]

[2402] 제조예 278와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2403] LCMS: $[M+H]^+ = 180$.

[2404] 제조예 281: tert-부틸 (S)-(1-(3-브로모페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트

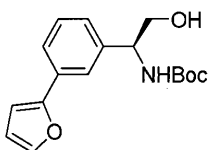


[2405]

[2406] DIPEA (0.207 mL, 1.188 mmol) 및 Boc-무수물 (0.138 mL, 0.594 mmol)을 DCM (2 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(3-브로모페닐)에탄올·HCl (150 mg, 0.594 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물 (10 mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-70% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (164 mg, 86%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2407] LCMS: $[M+Na]^+ = 338$.

[2408] 제조예 282: tert-부틸 (S)-(1-(3-(푸란-2-일)페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트

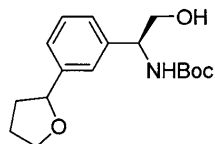


[2409]

[2410] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 (S)-tert-부틸 (1-(3-브로모페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트 (50 mg, 0.158 mmol) 및 푸란-2-일보르산 (35 mg, 0.316 mmol)의 혼합물 및 탄산나트륨 (2 M 수성) (0.237 mL, 0.474 mmol)을 질소로 10분 동안 탈기하였다. Pd(PPh₃)₄ (18.27 mg, 0.016 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 5분 동안 탈기하였다. 혼합물을 90℃로 6시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12g 칼럼, 이소-헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (38 mg, 78%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치 시 응고시켜 황색 고체를 수득하였다.

[2411] LCMS: $[M+Na]^+ = 326$.

[2412] 제조예 283: tert-부틸 ((1S)-2-히드록시-1-(3-(테트라히드로푸란-2-일)페닐)에틸)카르바메이트



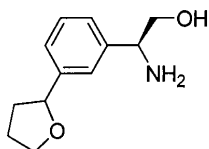
[2413]

[2414] 에탄올 (2 mL, 34.3 mmol) 중 (S)-tert-부틸 (1-(3-(푸란-2-일)페닐)-2-히드록시에틸)카르바메이트 (18 mg, 0.059 mmol), 및 탄소 상 Pd (3R38H) (1.5 mg, 0.423 μmol) 또는 알루미나 상 Pd (5R325) (1.5 mg, 0.705 μmol)의 혼합물을 개별적으로 실온 및 1 bar에서 밤새 수소화하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 잔기를 에탄올 (2 mL) 중에 재용해시키고, 탄소 상 Pd (3R38H) (3 mg, 2.82 μmol) 또는 알루미나 (5R325) 상 Pd (1.5 mg, 0.705 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 개별적으로 실

온 및 1.5 bar에서 밤새 수소화하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOH (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물을 탄소 상 무색 오일로서 수득하였다: 팔라듐 (3R38H) (16 mg, 83%, 95% 순도 (NMR)); 알루미나 상 Pd (5R325): (19 mg, 94%, 90% 순도 (NMR)).

[2415] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.34 - 7.29 (1H, m), 7.26 - 7.23 (2H, m), 7.18 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.87 (1H, td), 4.77 (1H, s), 4.14 - 4.04 (1H, m), 3.99 - 3.88 (1H, m), 3.83 (2H, d), 2.39 - 2.26 (1H, m), 2.09 - 1.93 (2H, m), 1.85 - 1.71 (1H, m), 1.43 (9H, s). (교환가능한 OH은 관찰되지 않음).

[2416] 제조예 284: (2S)-2-아미노-2-(3-(테트라히드로푸란-2-일)페닐)에탄-1-올

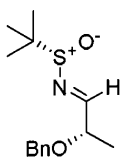


[2417]

[2418] tert-부틸 ((1S)-2-히드록시-1-(3-(테트라히드로푸란-2-일)페닐)에틸)카르바메이트 (19 mg, 0.062 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.080 mL, 1.041 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 MeOH 중 SCX (1.5 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (12 mg, 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2419] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208$.

[2420] 제조예 285 (S)-N-((S,E)-2-(벤질옥시)프로필리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

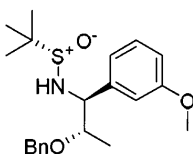


[2421]

[2422] (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (1.332 g, 10.99 mmol)를 THF (20 mL) 중 (S)-2-(벤질옥시)프로판알 (1.823 g, 9.99 mmol) 및 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드 (7.32 mL, 24.98 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수 (50 mL)에 붓고, EtOAc을 포함하는 셀라이트, 용리의 패드를 통해 여과하였다 (200 mL). 여과물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.36 g, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2423] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.07 (10:1 1H, d), 7.38 - 7.32 (4H, m), 7.32 - 7.28 (1H, m), 4.65 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.39 - 4.28 (1H, m), 1.41 (3H, d), 1.23 (9H, s) (주: 생성물을 입체이성질체의 혼합물로서 수득하였음).

[2424] 제조예 286: (S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-메톡시페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드



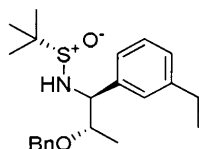
[2425]

[2426] 1-브로모-3-메톡시벤젠 (1.421 mL, 11.22 mmol)을 디에틸 에테르 (6 mL) 중 마그네슘 (0.300 g, 12.34 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 1,2-디브로모에탄 (2 방울)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 개별적으로, THF (9.4 mL) 중 (S,E)-N-((S)-2-(벤질옥시)프로필리텐)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.5 g, 1.870 mmol)를 -78°C 로 냉각시켰다. 상기에서 생성된 그리냐르 시약 3 mL를 적가하고, 2시간 동안 교반하였다. 추가의 그리냐르 용액 1 mL를 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반

하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (수성) (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 염수 (15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 30%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2427] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.43 - 7.30 (5H, m), 7.28 - 7.23 (1H, m), 6.95 - 6.88 (1H, m), 6.88 - 6.83 (2H, m), 4.72 (1H, d), 4.51 (1H, s (br)), 4.44 (1H, d), 4.28 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 3.72 - 3.61 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.08 (3H, d) (주: 부분입체이성질체의 1.1:1 혼합물을 함유하는 추가의 혼합된 분획 (200mg)을 또한 수득하였음).

[2428] 제조예 287: (S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-에틸페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드



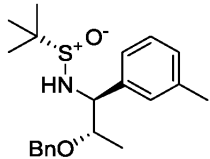
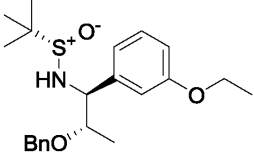
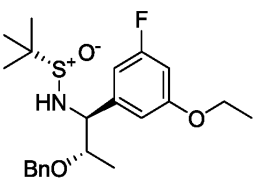
[2429]

[2430] 1-브로모-3-에틸벤젠 (2.076 g, 11.22 mmol)을 Et_2O (3.7 mL) 중 마그네슘 (277 mg, 11.41 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열한 다음, 1,2-디브로모에탄 (2 방울)을 첨가하고, 혼합물을 다시 환류시켰다. 개시가 일어난 후, 혼합물을 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 톨루엔 (9.4 mL) 중 개별적으로, (S,E)-N-((S)-2-(벤질옥시)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (556 mg, 1.87 mmol)를 -78°C 로 냉각시켰다. 상기에서 생성된 그리냐르 시약 2.5 mL를 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (수성) (5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 염수 (25 mL)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (482 mg, 64.2%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2431] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.37 - 7.21 (7H, m), 7.16 - 7.07 (3H, m), 4.70 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.42 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 3.71 - 3.59 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.22 (2H, t), 1.13 (9H, s), 1.05 (3H, d).

[2432] 제조예 288-290

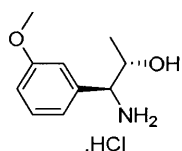
[2433] 제조예 287과 유사한 절차를 사용하여 (S)-N-((S,E)-2-(벤질옥시)프로필리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (제조예 285) 및 상응하는 아릴 브로마이드으로부터 제조하였다.

제조예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)
288		(S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(m-톨릴)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.42 - 7.29 (5H, m), 7.34 - 7.16 (1H, m), 7.19 - 7.06 (3H, m), 4.65 (1H, d), 4.63 (1H, s (br)), 4.49 (1H, d), 4.14 (1H, dd), 3.76 - 3.64 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.04 (9H, s), 0.96 (3H, d)
289		(S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-에톡시페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.43 - 7.28 (5H, m), 7.33 - 7.17 (1H, m), 6.92 - 6.79 (3H, m), 4.67 (1H, d), 4.64 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.16 (1H, dd), 4.06 - 3.92 (2H, m), 3.77 - 3.65 (1H, m), 1.32 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.97 (3H, d).
290		(S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.43 - 7.26 (5H, m), 6.79 - 6.66 (3H, m), 4.78 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.48 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.08 - 3.90 (2H, m), 3.79 - 3.61 (1H, m), 1.30 (3H, t), 1.05 (9H, s), 0.99 (3H, d).

[2434]

[2435]

제조예 291: (1S,2S)-1-아미노-1-(3-메톡시페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드



[2436]

[2437]

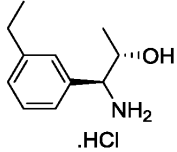
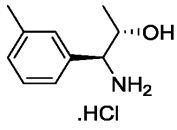
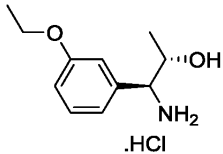
HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (0.8 mL, 3.20 mmol)을 메탄올 (6 mL, 148 mmol) 중 (S)-N-((1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-메톡시페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (230 mg, 0.612 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (5 mL)와 함께 교반하였다. 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하여 (1S,2S)-2-(벤질옥시)-1-(3-메톡시페닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드를 수득하였다. 조 고체를 메탄올 (6 mL, 148 mmol) 중에 용해시키고, Pd/C (10%, 유형 39) (50 mg, 0.470 mmol)에 이어서 HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (0.8 mL, 3.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 (5 bar)의

분위기 하에 2시간 동안 교반한 다음, 메탄올을 갖는 셀라이트, 용리로 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 디에틸 에테르로 연화처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (94 mg, 67% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

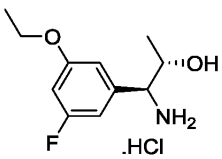
[2438] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.33 (3H, s (br)), 7.34 (1H, dd), 7.16 - 7.07 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 5.64 (1H, s), 3.93 - 3.88 (2H, m), 3.77 (3H, s), 0.94 (3H, d).

[2439] 제조예 292-295

[2440] 상응하는 보호된 술폭시민 (제조예 287 - 290)으로부터 제조예 291과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

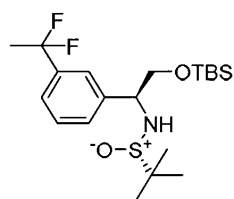
제조예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)
292		(1S,2S)-1-아미노-1-(3-에틸페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.33 (3H, s (br)), 7.38 - 7.27 (3H, m), 7.27 - 7.21 (1H, m), 5.64 (1H, d), 3.91 (2H, d), 2.62 (2H, q), 1.20 (3H, t), 0.92 (3H, d).
293		(1S,2S)-1-아미노-1-(m-톨릴)프로판-2-올 히드로클로라이드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.37 (3H, s (br)), 7.36 - 7.26 (3H, m), 7.24 - 7.17 (1H, m), 5.65 (1H, d), 4.00 - 3.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 0.92 (3H, d).
294		(1S,2S)-1-아미노-1-(3-에톡시페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.43 (3H, s (br)), 7.31 (1H, dd), 7.19 - 7.13 (1H, m), 7.04 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 5.66 (1H, d), 4.04 (2H, q), 4.00 - 3.83 (2H, m), 1.33 (3H, t), 0.92 (3H, d).

[2441]

295		(1S,2S)-1-아미노-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.48 (3H, s (br)), 7.46 - 7.27 (5H, m), 7.05 - 6.95 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.64 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.25 - 4.15 (1H, m), 4.05 (2H, q), 3.97 - 3.84 (1H, m), 1.33 (3H, t), 1.01 (3H, d).

[2442]

[2443] 제조예 296: (S)-N-((S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드.



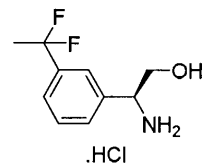
[2444]

[2445] nBuLi (헥산) (1.600 ml 중 2.5 M, 4.00 mmol)을 -78°C에서 Et₂O (1.6 ml, 15.39 mmol) 중 1-브로모-3-(1,1-디플루오로에틸)벤젠 (884 mg, 4.00 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, Et₂O(10 ml, 96 mmol) 중 (S,E)-N-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에틸리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (555 mg, 2 mmol)의 용액에 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl (5 mL)로 켄칭하고, 실온으로 가온 되도록 하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (414 mg, 45.9%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2446] ^1H NMR (클로로포름- d) δ : 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 4.57 (ddd, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 1.90 (td, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[2447] (주: 다른 부분입체이성질체 S)-N-((R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (153 mg, 16.95%)를 무색 오일로서 또한 분리하였다.)

[2448] 제조예 297: (S)-2-아미노-2-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)에탄-1-올 히드로클로라이드.

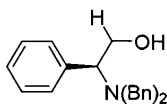


[2449]

[2450] HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (0.987 ml, 3.95 mmol)을 메탄올 (4.93 ml, 0.987 mmol) 중 (S)-N-((S)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(3-(1,1-디플루오로에틸)페닐)에틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.414 g, 0.987 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (5 mL)로 연화처리하였다. 생성된 고체를 디에틸 에테르 (10 mL)로 여과 세척에 의해 분리하여 표제 화합물 (181 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2451] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.50 (s, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 5.58 (t, 1H), 4.38 (dd, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 1.99 (t, 3H).

[2452] 제조예 298: (S)-2-(디벤질아미노)-2-페닐에탄-1-올

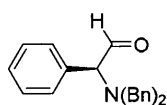


[2453]

[2454] MeCN (25ml, 479 mmol) 중 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올 (500mg, 3.64 mmol)을 벤질 클로라이드 (1.270 ml, 10.93 mmol) 및 탄산칼륨 (1763 mg, 12.76 mmol)으로 처리하고, 현탁액을 교반하고, 90℃에서 4일 동안 가열하였다. 현탁액을 냉각시키고, 여과하고, 고체를 DCM (50 ml)으로 세척하였다. 여과물을 농축 건조시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소헥산 중 15% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (660 mg, 52.5%)을 점성 오일로서 수득하였다.

[2455] LCMS: $[M+H]^+ = 318$.

[2456] 제조예 299: (S)-2-(디벤질아미노)-2-페닐아세트알데히드

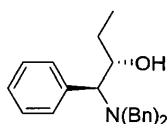


[2457]

[2458] 삼산화황 피리딘 착물 (0.983 g, 6.17 mmol)을 0℃에서 DCM (10 mL, 155 mmol) 및 DMSO (5 mL, 70.5 mmol) 중 (S)-2-(디벤질아미노)-2-페닐에탄올 (0.49 g, 1.544 mmol) 및 트리에틸아민 (1.721 mL, 12.35 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3x30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (462 mg, 81%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2459] ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.73 (d, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 15H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H).

[2460] 제조예 300: (1S,2S)-1-(디벤질아미노)-1-페닐부탄-2-올

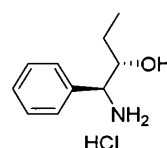


[2461]

[2462] 디에틸아민 (헥산 중 1 M) (2.930 mL, 2.93 mmol)을 톨루엔 (5.86 mL, 1.465 mmol) 중 (S)-2-(디벤질아미노)-2-페닐아세트알데히드 (462 mg, 1.465 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 반응물을 NH₄Cl (20 mL)로 켄칭하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 디에틸 에테르 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, 이소헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (174 mg, 0.478 mmol, 33% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2463] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 - 7.28 (m, 10H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 4.48 (s, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.02 (d, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 1H), 0.86 (t, 3H).

[2464] 제조예 301: (1S,2S)-1-아미노-1-페닐부탄-2-올 히드로클로라이드

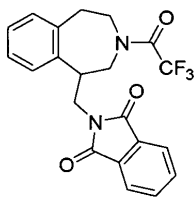


[2465]

[2466] MeOH (5 mL, 124 mmol) 중 (1S,2S)-1-(디벤질아미노)-1-페닐부탄-2-올 (174 mg, 0.504 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 (유형 39L, 10%) (20 mg, 9.40 μ mol)의 혼합물을 수소 분위기 (5 bar) 하에 3시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 새로운 촉매로 대체하고, 반응물을 수소 분위기 (5 bar) 하에 3시간 동안 교반하였다. HCl의 부분 (1,4-디옥산 중 4 M) (0.252 mL, 1.007 mmol)을 첨가하고, 반응물을 수소 분위기 (5 bar) 하에 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH (12 mL) 중 용해시켰다. 반응 혼합물을 2시간 동안 연속식 흐름에서 H-큐브 (10% Pd/C, 30x4 mm, 20 bar, 60°C, 1 mL/분)에서 수소화시켰다. HCl (디에틸 에테르 중 2 M) (0.504 mL, 1.007 mmol)을 첨가하고, 용매를 진공 하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 디에틸 에테르로부터 반복 증발시켜 표제 화합물 (70 mg, 0.330 mmol, 66% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[2467] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.43 (s, 3H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

[2468] 제조예 302: 2-((2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온

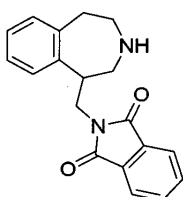


[2469]

[2470] DIAD (74.0 μ l, 0.381 mmol)를 THF (2.9 mL) 중 2,2,2-트리플루오로-1-(1-(히드록시메틸)-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)에탄논 (제조예 154) (80 mg, 0.293 mmol), 프탈이미드 (56.0 mg, 0.381 mmol) 및 트리페닐포스핀 (100 mg, 0.381 mmol)의 교반 용액에 적가하고, 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 감압하여 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2471] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

[2472] 제조예 303: 2-((2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온

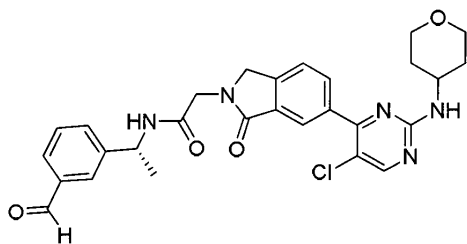


[2473]

[2474] 2-((3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (90 mg, 0.224 mmol)을 메탄올 (941 μ l)에 용해시키고, 2M NaOH (224 μ l, 0.447 mmol)로 처리한 다음, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 아세트산 (38.4 μ l, 0.671 mmol)을 첨가하고, 반응물을 MeOH (4 mL)로 희석한 다음, SCX (2 g)에 의해 패키징된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 2-((2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)카르바모일)벤조산 (56 mg, 0.173 mmol, 77% 수율)을 무색 고체로서 수득하였으며, 이를 디옥산 중 4M HCl (1678 μ l, 6.71 mmol) 중에 용해시키고, 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 SCX (2 g)로 패키징된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (30 mg, 42%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2475] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307$.

[2476] 제조예 304: tert-부틸 (S)-(2-(2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-



[2488]

[2489]

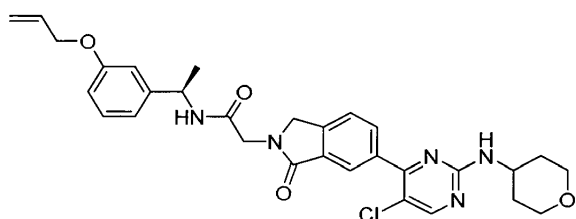
마이크로웨이브 바이알에 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (58.5 mg, 0.1 mmol), 3-옥소벤조[d]이소티아졸-2(3H)-카르브알데히드 1,1-디옥시드 (31.7 mg, 0.150 mmol), 탄산나트륨 (10.60 mg, 0.100 mmol), Pd(OAc)₂ (0.674 mg, 3.00 μmol) 및 1,4-비스(디페닐포스포노)부탄 (1.919 mg, 4.50 μmol)을 채웠다. 바이알을 마개를 막고, 배기시키고, 질소 (3 x)로 재충전하였다. 트리에틸실란 (31.9 μl, 0.200 mmol)을 탈기된 (10분 동안 폭기된 질소) DMF (0.8 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2490]

LC-MS: [M+H]⁺ = 534.

[2491]

제조예 308: (R)-N-(1-(3-(알릴옥시)페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드



[2492]

[2493]

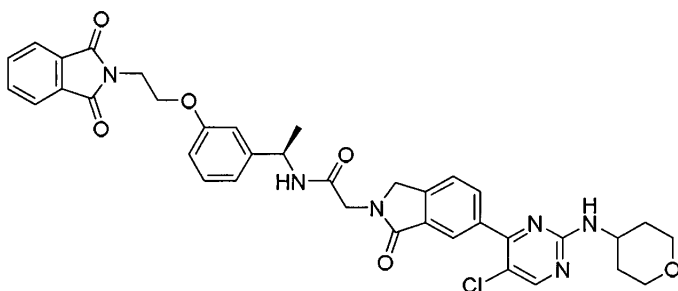
DMF (1 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)에틸)아세트아미드 (100 mg, 0.192 mmol), 포타슘 카르보네이트 (132 mg, 0.958 mmol) 및 알릴 브로마이드 (49.7 μl, 0.575 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (2 mL) 및 EtOAc (2 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (51 mg, 45%)을 무색 유리로서 수득하였다.

[2494]

LCMS: [M+H]⁺ = 562.

[2495]

제조예 309: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)페닐)에틸)아세트아미드



[2496]

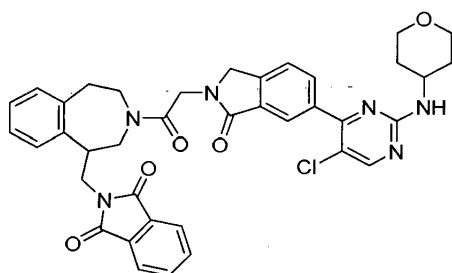
[2497]

DIAD (44.7 μl, 0.230 mmol)를 THF (2 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥

소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-히드록시페닐)에틸)아세트아미드 (100 mg, 0.177 mmol), 프탈이미드 (33.8 mg, 0.230 mmol) 및 트리페닐포스핀 (60.2 mg, 0.230 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (4 mL) 및 EtOAc (4 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (4 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 1-10% (MeOH 중 1% NH₃))에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 40%)을 무색 유리로서 수득하였다.

[2498] LCMS: $[M+H]^+ = 695$.

[2499] 제조예 310: 2-((3-(2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온

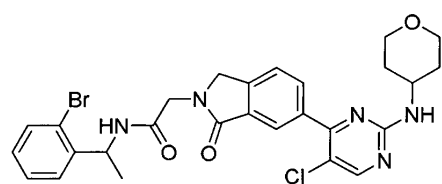


[2500]

[2501] 실시예 548과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2502] LC-MS: $[M+H]^+ = 691$

[2503] 제조예 311: N-(1-(2-브로모페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드

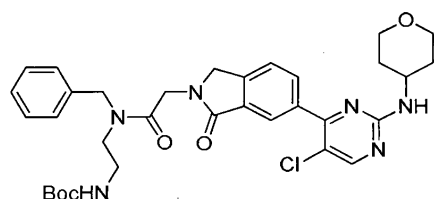


[2504]

[2505] 실시예 553과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다 (H₂O/1M HCl).

[2506] LC-MS: $[M+H]^+ = 584$.

[2507] 제조예 312: tert-부틸 (2-(N-벤질-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드)에틸)카르바메이트

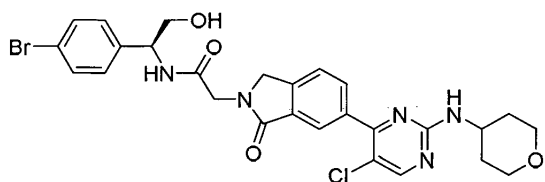


[2508]

[2509] 실시예 548과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2510] LC-MS: $[M+Na]^+ = 657$.

[2511] 제조예 313: (S)-N-(1-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드



[2512]

[2513]

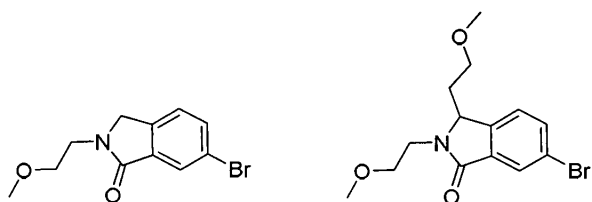
HATU (614 mg, 1.614 mmol)를 DMF (8 mL, 103 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (500 mg, 1.241 mmol), (S)-2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄올 히드로클로라이드 (407 mg, 1.614 mmol) 및 트리에틸아민 (0.865 mL, 6.21 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 희석하고, 생성된 백색 침전물을 여과하고, 정치 하에 건조시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (560 mg, 68%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2514]

LCMS: $[M+H]^+ = 600$.

[2515]

제조예 314: 6-브로모-2-(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온 및 6-브로모-2,3-비스(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온의 혼합물



[2516]

[2517]

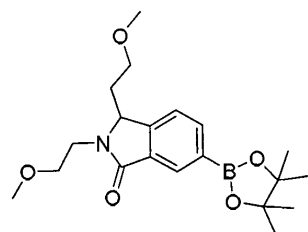
수소화나트륨 (미네랄 오일) (0.113 g 중 60wt%, 2.83 mmol)을 DMF (12 mL) 중 6-브로모이소인돌린-1-온 (0.5 g, 2.358 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.277 mL, 2.83 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 3일 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g GRACE 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 6-브로모-2-(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온 (549 mg, 62.9%) 및 6-브로모-2,3-비스(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온의 혼합물을 황색 오일 (LCMS 및 NMR 분석에 의한 ~3:1 비율)로서 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g GRACE 칼럼, DCM 중 의 0-10% MeOH)에 의한 추가 정제는 생성물의 비를 개선할 수 있으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2518]

LCMS: $[M+H]^+ = 270$ 및 328.

[2519]

제조예 315: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-비스(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온



[2520]

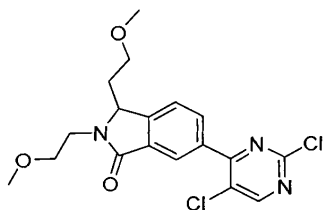
[2521]

제조예 63와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2522]

LCMS: $[M+H]^+ = 396$

[2523] 제조예 316: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2,3-비스(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온



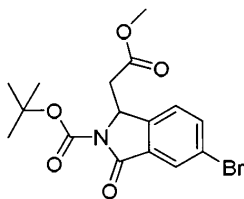
[2524]

[2525] SPhos-Pd G3을 제2 단계에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 대신에 사용한 것을 제외하고 제조예 57과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 제2 단계에서, 촉매 1% mol을 3시간 후에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 추가로 3일 동안 교반하였다. 생성물을 추가로 크로마토그래피 (80 g 칼럼, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온 (225 mg, 0.632 mmol, 32.0% 수율)을 연황색 검으로서, 그리고 표제 화합물 (120 mg, 15.4%)을 오렌지색/갈색 검으로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2526] LMCS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396$

[2527] 주: 생성물을 70% 순도로 수득하고, 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-(2-메톡시에틸)이소인돌린-1-온에 의해 오염되었다.

[2528] 제조예 317: tert-부틸 5-브로모-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트

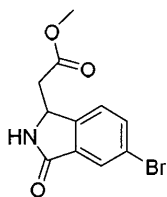


[2529]

[2530] 제조예 28과 유사한 절차를 사용하여 tert-부틸 6-브로모-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-카르복실레이트 (제조예 20) 및 메틸 2-브로모아세테이트로부터 제조하였다.

[2531] LCMS: $[\text{M}-\text{Boc}]^+ = 286$.

[2532] 제조예 318: 메틸 2-(5-브로모-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트

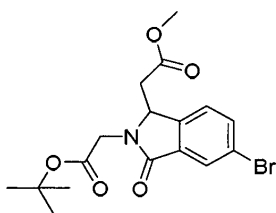


[2533]

[2534] HCl (디옥산 중 4 M) (8.69 ml, 34.7 mmol)을 0℃에서 tert-부틸 5-브로모-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-카르복실레이트 (890 mg, 2.316 mmol) 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, MeCN (2 x 25 ml)과 공비혼합하여 표제 화합물 (610 mg, 2.126 mmol, 92% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2535] LCMS: $[\text{M}-\text{tBu}]^+ = 284$.

[2536] 제조예 319: tert-부틸 2-(5-브로모-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트

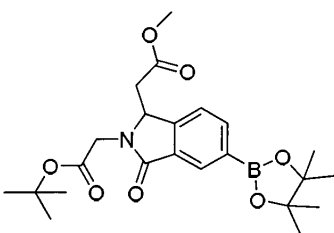


[2537]

[2538] 제조예 1과 유사한 절차를 사용하여 메틸 2-(5-브로모-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트로부터 제조하였다 (H₂O).

[2539] LCMS: $[M+Na]^+ = 420$.

[2540] 제조예 320: tert-부틸 2-(1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)아세테이트

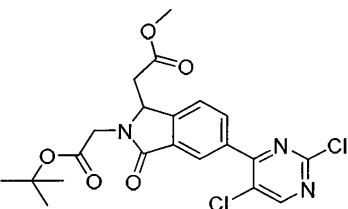


[2541]

[2542] 제조예 84와 유사한 절차를 사용하여 tert-부틸 2-(5-브로모-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트로부터 제조하였다.

[2543] LCMS: $[M-tBu]^+ = 446$.

[2544] 제조예 321: tert-부틸 2-(5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트

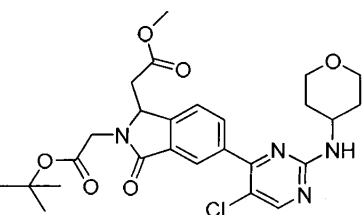


[2545]

[2546] 제조예 53과 유사한 절차를 사용하여 tert-부틸 2-(5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트로부터 제조하였다.

[2547] LC-MS: $[M-tBu]^+ = 410$.

[2548] 제조예 322: tert-부틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트



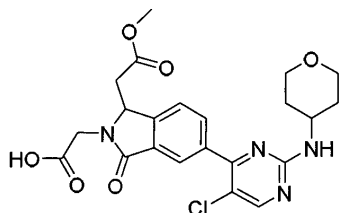
[2549]

[2550] 에탄올 (5404 μ l, 1.081 mmol) 중 tert-부틸 2-(5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-

3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (630 mg, 1.081 mmol), 옥산-4-아민 (134 μ l, 1.297 mmol) 및 DIPEA (378 μ l, 2.162 mmol)의 용액을 85°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 61.0%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2551] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$.

[2552] 제조예 323: 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트산

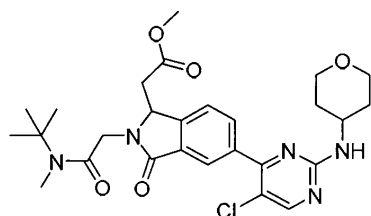


[2553]

[2554] DCM (6 mL, 93 mmol) 및 TFA (2.194 mL, 28.5 mmol) 중 tert-부틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (350 mg, 0.593 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 5 mL) 및 아세트니트릴 (5 mL)과 공비혼합하여 표제 화합물 (315 mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2555] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$

[2556] 제조예 324: 메틸 2-(2-(2-(tert-부틸(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트

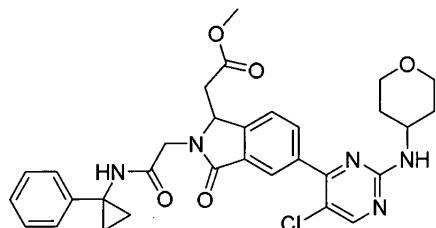


[2557]

[2558] 실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트산을 제조하였다.

[2559] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

[2560] 제조예 325: 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((1-페닐시클로프로필)아미노)에틸)이소인돌린-1-일)아세테이트

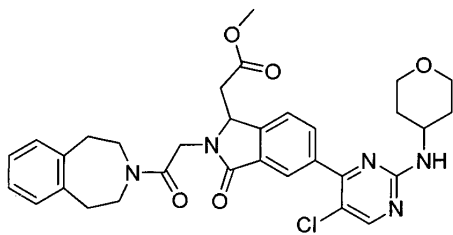


[2561]

[2562] 실시예 547과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2563] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 590$.

[2564] 제조예 326: 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-(1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에틸)이소인돌린-1-일)아세테이트

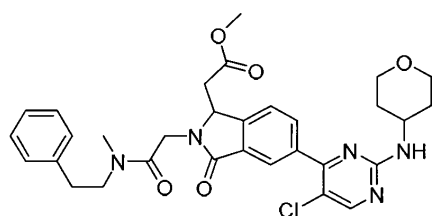


[2565]

[2566] 실시예 547과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2567] LCMS: $[M+H]^+ = 604$.

[2568] 제조예 327: 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(메틸(페네틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트

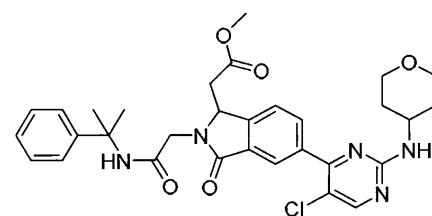


[2569]

[2570] 실시예 552과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2571] LCMS: $[M+H]^+ = 592$.

[2572] 제조예 328: 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((2-페닐프로판-2-일)아미노)에틸)이소인돌린-1-일)아세테이트

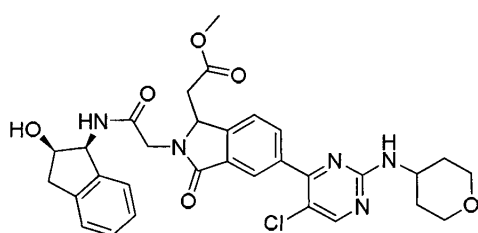


[2573]

[2574] 실시예 552과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2575] LCMS: $[M+H]^+ = 592$.

[2576] 제조예 329: 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(((1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트



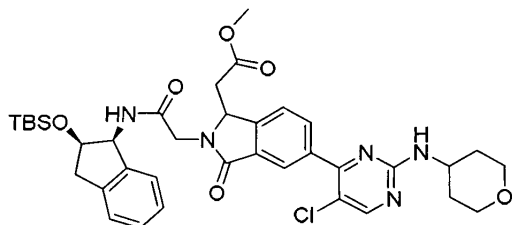
[2577]

[2578] HATU (0.576 g, 1.516 mmol)를 DMF (10 mL) 중 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-메

특시-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (0.5 g, 1.011 mmol), (1S,2R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올 (0.166 g, 1.112 mmol), 및 트리에틸아민 (0.423 ml, 3.03 mmol)의 빙냉된 용액에 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시켜 표제 화합물 (472 mg, 74.0%)을 연분홍색 고체로서 수득하였다.

[2579] LCMS: $[M+H]^+ = 606$.

[2580] 제조예 330: 메틸 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트

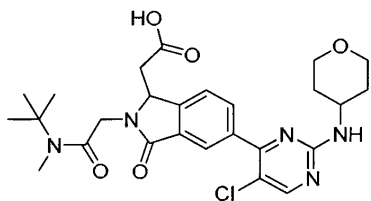


[2581]

[2582] DCM (3 mL) 중 TBSCl (0.222 g, 1.473 mmol)을 DCM (4.4 mL) 중 메틸 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(((1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트 (0.465 g, 0.737 mmol), DMAP (9.00 mg, 0.074 mmol), 및 트리에틸아민 (0.205 ml, 1.473 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가량의 DCM (1 mL) 중 DMAP (9.00 mg, 0.074 mmol), 트리에틸아민 (0.205 ml, 1.473 mmol) 및 TBSCl (0.555 g, 3.68 mmol)을 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. DCM (1 mL) 중 TBSCl (1.110 g, 7.37 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (257 mg, 46.5%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[2583] LCMS: $[M+H]^+ = 720$.

[2584] 제조예 331: 2-(2-(2-(tert-부틸(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세트산

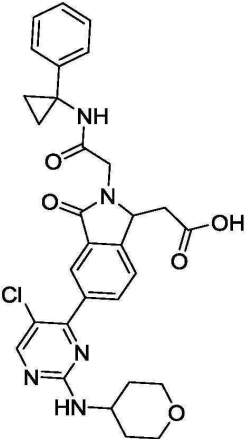
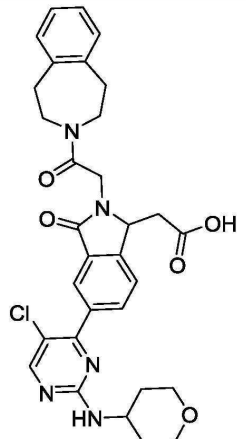


[2585]

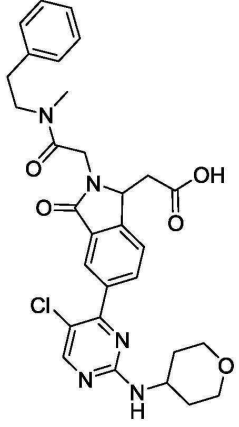
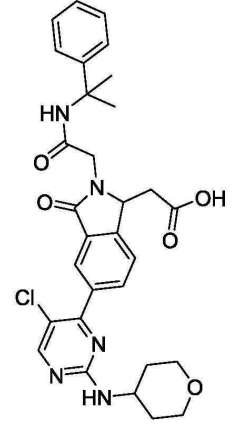
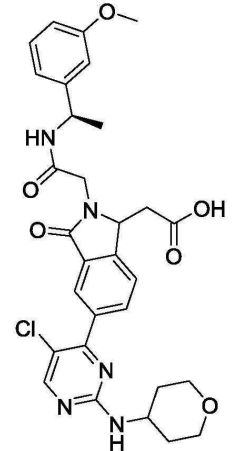
[2586] 1 M LiOH (0.202 ml, 0.202 mmol)를 THF (2.4 ml, 29.3 mmol) / 물 (0.8 ml, 44.4 mmol) 중 메틸 2-(2-(2-(tert-부틸(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세테이트 (100 mg, 0.184 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 ml) 및 물 (5 ml)로 희석하고, 수성 상을 1 M HCl에 의해 pH ~3로 산성화시켰다. 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (81 mg, 79%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2587] LCMS: $[M+H]^+ = 530$.

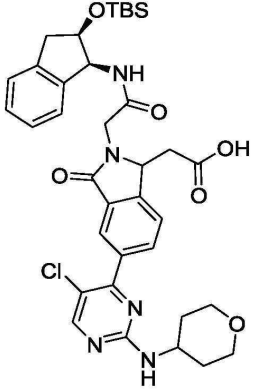
[2588] 적절한 카르복실산 에스테르로부터 제조예 331과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 제조예 336에 사용된 전구체 에스테르를 상기 제조예 321 내지 330에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있었다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
332		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((1-페닐시클로프로필)아미노)에틸)이소인돌린-1-일)아세트산	576
333		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에틸)이소인돌린-1-일)아세트산	590

[2589]

334		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(메틸(페네틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세트산	578
335		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((2-페닐프로판-2-일)아미노)에틸)이소인돌린-1-일)아세트산 (1399-87)	578
336		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세트산	594

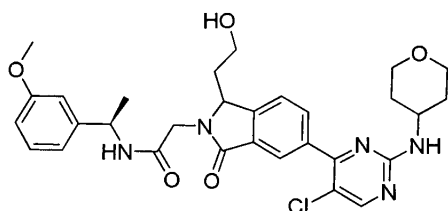
[2590]

337		2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세트산	706

[2591]

[2592]

제조예 338: 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드



[2593]

[2594]

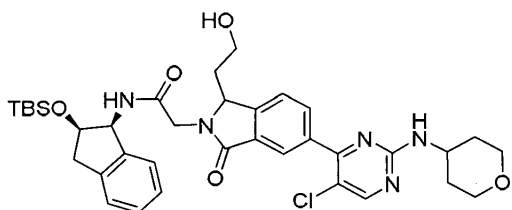
실시예 601과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2595]

LC-MS: $[M+H]^+ = 580$. 이 화합물은 또한 하기 실시예 700에 나타났다.

[2596]

제조예 339: N-((1S,2R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드



[2597]

[2598]

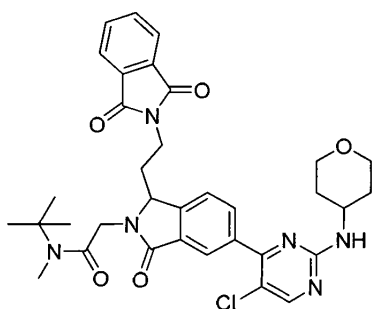
실시예 601과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2599]

LC-MS: $[M+H]^+ = 692$.

[2600]

제조예 340: N-(tert-부틸)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-메틸아세트아미드

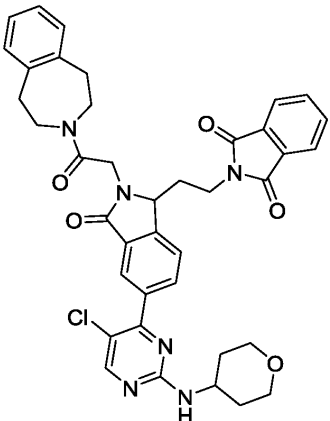
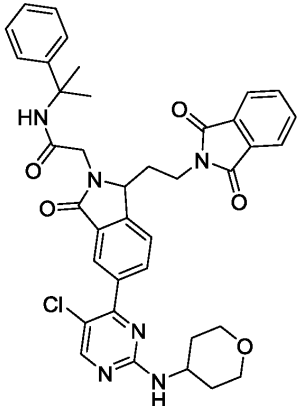


[2601]

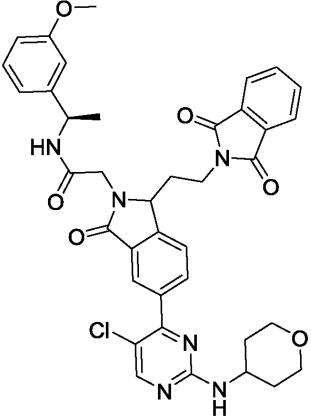
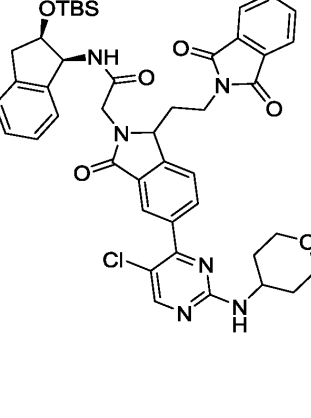
[2602] DIAD (24.49 μ l, 0.126 mmol)를 THF (953 μ l) 중 N-(tert-부틸)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-메틸아세트아미드 (실시예 XX) (50 mg, 0.097 mmol), 프탈이미드 (18.53 mg, 0.126 mmol) 및 트리페닐포스핀 (33.0 mg, 0.126 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 감압하여 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (48 mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2603] 제조예 341-345

[2604] 제조예 340과 유사한 절차를 사용하여 적절한 알콜로부터 제조하였다.

제조예	구조	명칭	MS: [M+H] ⁺
341		2-(2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-(1,2,4,5-테트라히드로-3H-벤조[d]아제핀-3-일)에틸)이소인돌린-1-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온	705
342		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드 (1427-19)	693

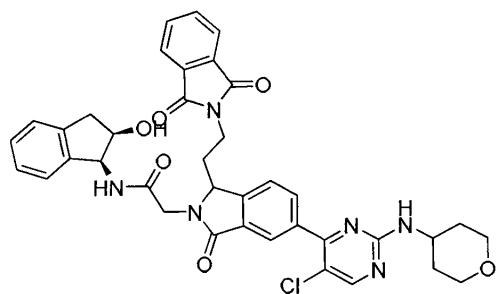
[2605]

343		2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드	709
344		N-((1S,2R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드	821

[2606]

[2607]

제조예 345: 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트아미드



[2608]

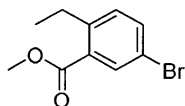
[2609]

HCl (디옥산) (74.0 μ l 중 4.0 M, 0.296 mmol)을 디옥산 (1 mL) 중 N-((1S,2R)-2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (81 mg, 0.059 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 57.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2610]

LCMS: $[M+H]^+ = 707$.

[2611] 제조예 346: 메틸 5-브로모-2-에틸벤조에이트

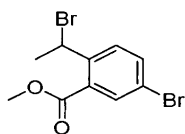


[2612]

[2613] THF (30 mL) 중 메틸 5-브로모-2-아이오도벤조에이트 (5.0 g, 14.67 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.107 g, 0.147 mmol)의 혼합물을 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전한 다음 질소 분위기 하에 유지하였다. 혼합물을 빙냉시키고, 디에틸아연 (헥산 중 1.0 M) (8.07 mL, 8.07 mmol)을 15분에 걸쳐 조심스럽게 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 65°C로 가열하고, 3.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙냉 1 M HCl (50 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 암갈색 오일 (4.1 g)을 수득하였다. 조 생성물을 EtOAc (5 mL) 중에 용해시키고, 이소-헥산 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치하고, 생성된 침전물을 5% EtOAc/이소-헥산 (200 mL)으로 세척하면서 실리카의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 메틸 5-브로모-2-에틸벤조에이트 (3.89 g, 54.6%)를 연오렌지색 오일 (3.89 g)로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2614] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.94 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.15 (1H, dd), 3.89 (3H, s), 2.93 (2H, q), 1.21 (3H, t). (주: 생성물을 NMR에 의해 나타낸 바와 같이 출발 물질 및 데스-아이오도 출발 물질에 의한 ~1:1:0.5 혼합물로서 수득하였음).

[2615] 제조예 347: 메틸 5-브로모-2-(1-브로모에틸)벤조에이트

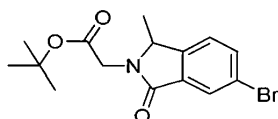


[2616]

[2617] 벤조일 퍼옥시드 (75 wt%, 잔여분의 물) (0.129 g, 0.400 mmol) 및 NBS (1.709 g, 9.60 mmol)를 CHCl_3 (80 mL, 8.00 mmol) 중 메틸 5-브로모-2-에틸벤조에이트 (3.89 g, 8.00 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 추가량의 벤조일 퍼옥시드 (75 wt%, 잔여분의 물) (0.026 g, 0.080 mmol) 및 NBS (0.427 g, 2.400 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고, 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 물 (100 mL), 10 wt% Na_2SO_3 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 오일 (4.5 g)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 120 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.442 g, 55.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2618] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 7.98 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.24 (1H, q), 3.93 (3H, s), 2.01 (3H, d).

[2619] 제조예 348: tert-부틸 2-(5-브로모-1-메틸-3-옥소이소인돌란-2-일)아세테이트



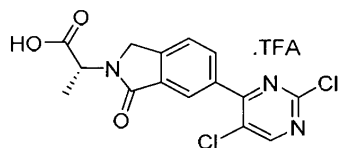
[2620]

[2621] DIPEA (1.627 mL, 9.32 mmol)를 MeCN (31.1 mL, 3.11 mmol) 중 메틸 5-브로모-2-(1-브로모에틸)벤조에이트 (1.0 g, 3.11 mmol) 및 tert-부틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 (0.781 g, 4.66 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 75°C로 가열하고, 질소 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 녹이고, 1 M HCl (50 mL)로 세척하였다. 수성 상을

EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 연황색 오일 (954 mg)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (627 mg, 55.2%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[2622] LCMS: $[M+Na]^+ = 362$.

[2623] 제조예 349: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 트리플루오로아세트산 염.

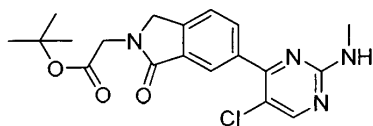


[2624]

[2625] 제조예 9 및 19와 유사한 절차를 사용하여 tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로파노에이트 (제조예 94)로부터 제조하였다.

[2626] LCMS: $[M+H]^+ = 352$.

[2627] 제조예 350: tert-부틸 2-(6-(5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트

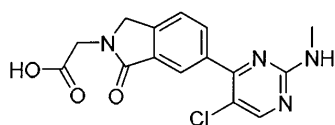


[2628]

[2629] DIPEA (486 μ l, 2.78 mmol)를 디옥산 (1.8 mL) 및 에탄올 (1.8 mL) 중 tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (280 mg, 0.696 mmol) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (94 mg, 1.392 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 0.586 mmol, 84% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2630] LC-MS: $[M+H]^+ = 389$.

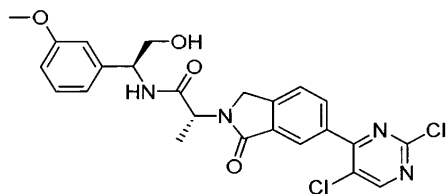
[2631] 제조예 351: 2-(6-(5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산



[2632]

[2633] TFA (879 μ l, 11.41 mmol)를 DCM (6 mL) 중 tert-부틸 2-(6-(5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (224 mg, 0.570 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TFA의 추가의 부분 (439 μ l, 5.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (3 x 3 mL) 및 MeCN (3 x 3 mL)과 공비혼합하여 표제 화합물 (224 mg, 112%)을 연황색 고체 LC-MS: $[M+H]^+ = 333$ 으로서 수득하였다. (주: 생성물은 TFA 염일 수 있음).

[2634] 제조예 352: ((R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드



[2635]

[2636]

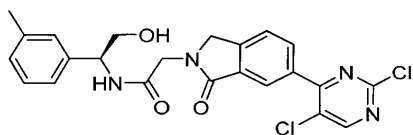
DIPEA (0.982 ml, 5.62 mmol) 및 HATU (1051 mg, 2.76 mmol)를 아세트니트릴 (5 ml, 1.874 mmol) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (660 mg, 1.874 mmol), 및 (S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄올 히드로클로라이드 (420 mg, 2.061 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM의 작은 양 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (728 mg, 71.3%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[2637]

LCMS: $[M+H]^+ = 501$.

[2638]

제조예 353: (S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드.



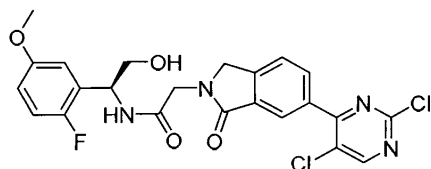
[2639]

[2640]

1:1 DCM:TFA (15 mL) 중 tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (1.5 g, 3.80 mmol)의 용액을 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔에 이어서 Et₂O와 공비혼합하여 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (1.287 g, 3.81 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에서 추가의 정제 단계 및 특징화 없이 사용하였다. HATU (0.295 g, 0.776 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (0.25 g, 0.739 mmol), (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드로클로라이드 (0.146 g, 0.776 mmol) 및 DIPEA (0.387 ml, 2.218 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물에서 형성된 침전물을 여과하고, 흡인 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.18 g, 51.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. 여과물을 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.17 g, 48.8%)의 제2 배치를 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다.

[2641]

제조예 354: ((S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)아세트아미드



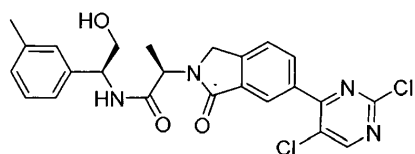
[2642]

[2643]

실시예 353과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2644]

제조예 355: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드



[2645]

[2646]

[2647]

실시에 353과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

제조예 356: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드 및 (R)-2-(6-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드의 혼합물 (3:2)

[2648]

[2649]

TBTU (0.096 g, 0.298 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (0.1 g, 0.284 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메틸페닐)에탄올 히드로클로라이드 (0.061 g, 0.298 mmol) 및 DIPEA (0.149 mL, 0.852 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다.

[2650]

주: (성분의 비는 반응 혼합물의 LCMS 분석으로부터 추정되며, 이는 3:2 혼합물의 형성을 나타냈다.)

[2651]

제조예 357: (R)-2-(6-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸)아세트아미드

[2652]

[2653]

DMF (1 mL) 중 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (0.1 g, 0.296 mmol), (R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에탄아민, HCl (0.067 g, 0.325 mmol), TBTU (0.114 g, 0.355 mmol) 및 DIPEA (0.207 mL, 1.183 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 용액을 1M HCl (15 mL), NaHCO₃ (15 mL), 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 용액을 소수성 프리트에 통과시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (147 mg, 77%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: [M+H]⁺ = 588. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. (주: 생성물은 ~7% (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸)아세트아미드(LCM S)를 함유하였음).

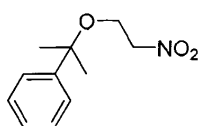
[2654]

제조예 358: (2-(2-니트로에톡시)프로판-2-일)벤젠

[2655]

[2656]

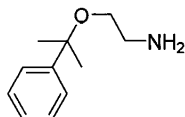
2-니트로에탄올 (1.0 mL, 13.95 mmol)에 이어서 TFA (0.100 mL, 1.298 mmol)를 DCM (5.0 mL, 78 mmol) 중 2-페



닐프로판-2-올 (1.0 g, 7.34 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (3 x 20 mL)와 공비혼합하여 조 생성물을 연황색 오일 (2.16 g)로서 수득하였으며, 크로마토그래피 (12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (764mg, 35.8 %)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2657] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 1.56 (s, 6H).

[2658] 제조예 359: 2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에탄-1-아민

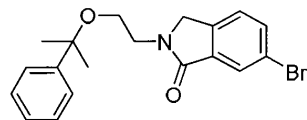


[2659]

[2660] 물 (3.5 mL, 194 mmol) 중 염화암모늄 (0.214 g, 4.00 mmol)의 용액을 에탄올 (17.0 mL, 291 mmol) 중 (2-(2-니트로에톡시)프로판-2-일)벤젠 (0.764 g, 2.63 mmol) 및 철 (1.47 g, 26.3 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C로 135분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다 (EtOH로 세척). 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 수성 층의 pH를 포화 수성 NaHCO_3 의 첨가로 8로 조정 한 다음, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 이 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일 (158 mg, 98%)로서 수득하였다.

[2661] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (ddd, J = 7.8, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (s (br), 2H), 2.90 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H).

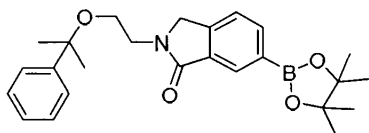
[2662] 제조예 360: 6-브로모-2-(2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에틸)이소인돌린-1-온



[2663]

[2664] 제조예 73과 유사한 절차를 사용하여 메틸 5-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트 및 2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에탄-1-아민으로부터 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 396$.

[2665] 제조예 361: 2-(2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-1-온

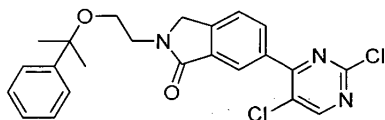


[2666]

[2667] 제조예 84와 유사한 절차를 사용하여 6-브로모-2-(2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에틸)이소인돌린-1-온으로부터 제조하였다.

[2668] LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 444$.

[2669] 제조예 362: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-(2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에틸)이소인돌린-1-온

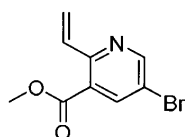


[2670]

[2671] 제조예 90와 유사한 절차를 사용하여 2-(2-((2-페닐프로판-2-일)옥시)에틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-1-온으로부터 제조하였다.

[2672] LC-MS: $[M+Na]^+ = 464$.

[2673] 제조예 363: 메틸 5-브로모-2-포르밀니코티네이트

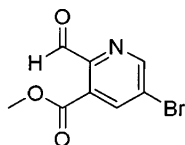


[2674]

[2675] 트리에틸아민 (6.12 ml, 43.9 mmol)을 에탄올 (200 ml, 39.9 mmol) 중 메틸 5-브로모-2-클로로니코티네이트 (10.0 g, 39.9 mmol) 및 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (5.88 g, 43.9 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 계를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하였다. $PdCl_2(dppf)_2$ (0.584 g, 0.798 mmol)를 첨가하고, 계를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 질소 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (220 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 20% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.993 g, 20.42 mmol, 51.1% 수율)을 연녹색 고체로서 수득하였다.

[2676] LCMS: $[M+H]^+ = 242$.

[2677] 제조예 364: 메틸 5-브로모-2-포르밀니코티네이트

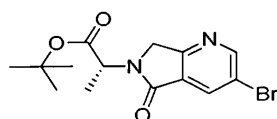


[2678]

[2679] 오존/산소의 혼합물을 DCM (41.3 ml, 4.13 mmol) 중 메틸 5-브로모-2-비닐니코티네이트 (1.0 g, 4.13 mmol)의 교반 용액을 통해 버블링하고, -78℃로 냉각시켰다. 5분 후, 용액은 청색으로 변화하였다. 용액이 황색으로 다시 변할 때까지 산소를 반응 혼합물을 통해 버블링한 다음, 질소 분위기 하에 두었다. 디메틸 술피드 (0.917 ml, 12.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 천천히 가온되도록 하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 메틸 5-브로모-2-포르밀니코티네이트 (718 mg, 64.1%)를 점착성 갈색 검으로서 수득하였다.

[2680] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 10.27 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 3.98 (s, 3H).

[2681] 제조예 365: tert-부틸 (R)-2-(3-브로모-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로파노에이트



[2682]

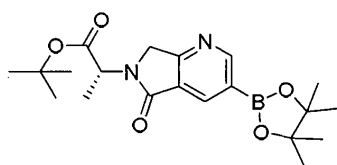
[2683] 절차 A: 제조예 6에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[2684] LCMS: $[M+H]^+ = 341$.

[2685] 절차 B: DIPEA (0.382 mL, 2.189 mmol)를 DCM (5 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드 (0.398g, 2.189 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, DCM (15 mL) 중 메틸 5-브로모-2-포르밀니코티네이트 (539 mg, 1.988 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (633 mg, 2.99 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, NaHCO₃ (50 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (75 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 고체 (700 mg)를 수득하였다. 조 생성물을 실리카 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (24 g 칼럼, 이소헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (277 mg, 0.804 mmol, 40.4% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[2686] LCMS: $[M+H]^+ = 341$.

[2687] 제조예 366: tert-부틸 (R)-2-(5-옥소-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로파노에이트

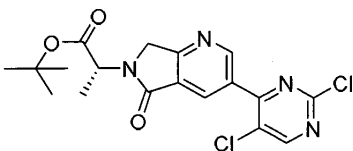


[2688]

[2689] 제조예 86에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.653 g, 99%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2690] LC-MS: $[M-C_8H_{10}]^+ = 307$.

[2691] 제조예 367: tert-부틸 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로파노에이트

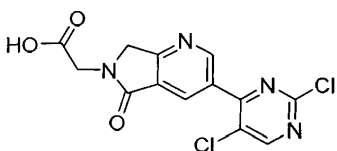


[2692]

[2693] 제조예 53와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2694] LCMS: $[M+H]^+ = 409$.

[2695] 제조예 368: 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산

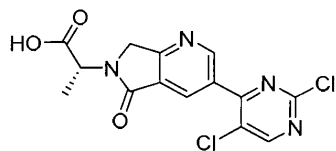


[2696]

[2697] TFA (4.0 mL, 51.9 mmol)를 DCM (20.0 mL, 311 mmol) 중 조 tert-부틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)아세테이트 (0.989 g, 2.002 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 30 mL)과 공비혼합한 다음, 밤새 진공 오븐 중에서 건조시켰다.

[2698] LCMS: $[M+H]^+ = 339$.

[2699] 제조예 369: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로판산



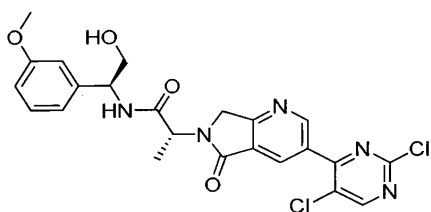
[2700]

[2701]

1:1 DCM:TFA (5 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로파노에이트 (제조예 367, 0.38 g, 0.928 mmol)의 용액을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공비혼합하였다. 잔류물을 Et₂O로 연화처리하고, 생성된 현탁액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.418 g, 0.929 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다.

[2702]

제조예 370: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드



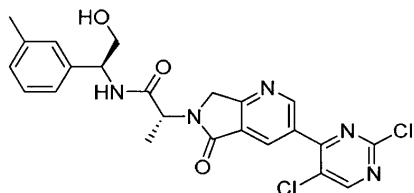
[2703]

[2704]

1:1 DCM:TFA (5 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로파노에이트 (0.35 g, 0.855 mmol)의 용액을 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축 시키고, 잔류물을 톨루엔과 공비혼합하였다. 잔류물을 ~5:1 이소헥산:Et₂O 혼합물로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, 이소헥산으로 세척하고, 흡인 하에 건조시켜 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (0.206 g, 53.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Et₂O 중에 현탁시켰다. 현탁액을 진공 하에 농축 건조시켜 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (0.044 g, 0.125 mmol, 14.57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다. HATU (0.133 g, 0.350 mmol)을 DMF (1.5 mL) 중 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (0.15 g, 0.333 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄올 히드로클로라이드 (0.071 g, 0.350 mmol) 및 DIPEA (0.180 ml, 1.033 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (0.160 g, 96%)를 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가의 정제 및 특징화 없이 사용하였다.

[2705]

제조예 371: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드



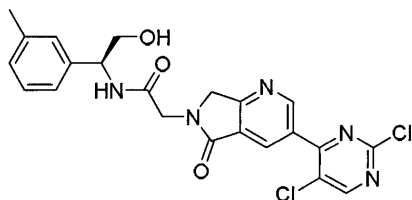
[2706]

[2707]

제조예 370와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2708]

제조예 372: (S)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-(2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드



[2709]

[2710]

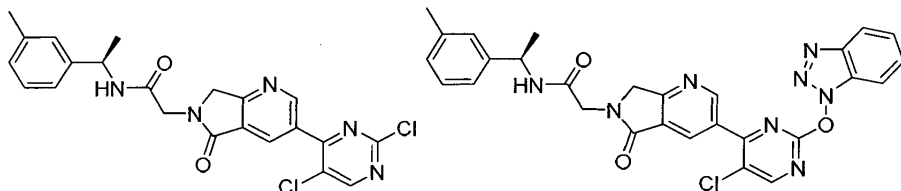
HATU (83 mg, 0.219 mmol)를 DMF (1.4 mL) 중 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)아세트산 (62 mg, 0.146 mmol), (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드록로라이드 (30.2 mg, 0.161 mmol) 및 트리에틸아민 (61.2 μ l, 0.439 mmol)의 빙냉된 용액에 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색/갈색 고체 (80 mg, 94%)을 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2711]

LCMS: $[M+H]^+ = 472$.

[2712]

제조예 373: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-(1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드 및 (R)-2-(3-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피콜로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-(1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드의 혼합물



[2713]

[2714]

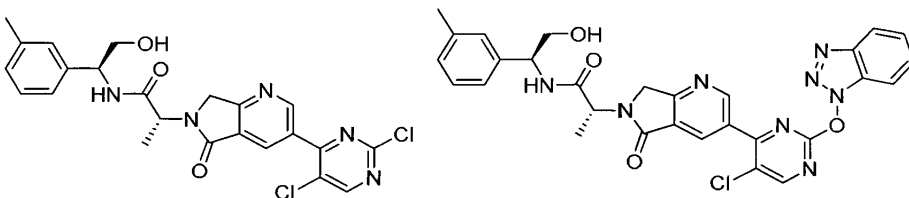
TBTU (54.6 mg, 0.233 mmol)를 디옥산 (2 ml) 중 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피콜로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)아세트산, TFA (120 mg, 0.212 mmol), (R)-1-(m-톨릴)에탄아민 히드로클로라이드 (54.6 mg, 0.318 mmol) 및 DIPEA (148 μ l, 0.847 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, DCM (50 ml)과 1N HCl (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고, NaHCO₃ (50 ml)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 표제 혼합물 (~1:1)을 검으로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2715]

LCMS: $[M+H]^+ = 456$ 및 555 .

[2716]

제조예 374: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 및 (R)-2-(3-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 (3:2)의 혼합물



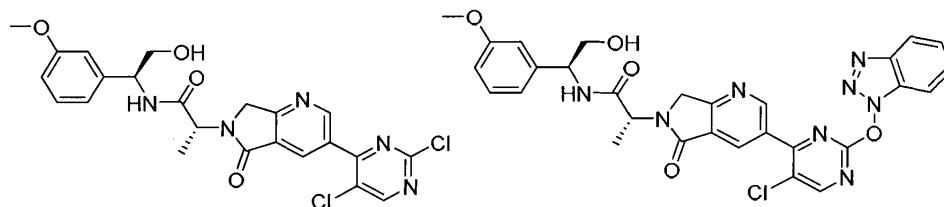
[2717]

[2718]

TBTU (0.096 g, 0.299 mmol)를 DMF (1 mL) 중 ((R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (0.128 g, 0.284 mmol), (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드로클로라이드 (0.056 g, 0.299 mmol) 및 DIPEA (0.154 ml, 0.881 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. NH₄Cl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 (R)-2-(3-(2,5-디클

로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 화합물, (R)-2-(3-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 (3:2) (0.149 g, 0.284 mmol, 100% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 및 특징화 없이 사용하였다. 정량적 수율을 가정하였다.

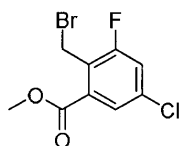
[2719] 제조예 375: (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 및 (R)-2-(3-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (1:1)의 혼합물



[2720]

[2721] 제조예 374와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2722] 제조예 376: 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로-3-플루오로벤조에이트

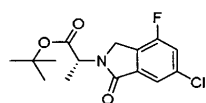


[2723]

[2724] NBS (5.30 g, 29.8 mmol) 및 벤조일 퍼옥시드 (0.401 g, 1.241 mmol)를 클로로포름 (200 mL, 2480 mmol) 중 메틸 5-클로로-3-플루오로-2-메틸벤조에이트 (5.03 g, 24.83 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥산 (300 mL)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 120 g 칼럼, 이소헥산 중 0-30% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.908 g, %)을 무색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2725] ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.78 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 3.96 (s, 3H).

[2726] 제조예 377: tert-부틸 (R)-2-(6-클로로-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트

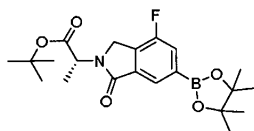


[2727]

[2728] MeCN (30.0 mL, 574 mmol) 중 메틸 2-(브로모메틸)-5-클로로-3-플루오로벤조에이트 (1.54 g, 5.20 mmol), (R)-tert-부틸 2-아미노프로파노에이트 히드로클로라이드 (1.43 g, 7.87 mmol) 및 DIPEA (3.0 mL, 17.18 mmol)의 혼합물을 75°C로 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하고, 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (30 mL)와 1 M HCl (30 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 연베이지색 고체 (1.52 g)로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2729] LCMS: [M-tBu+H]⁺ = 258.

[2730] 제조예 378: tert-부틸 (R)-2-(4-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트



[2731]

[2732]

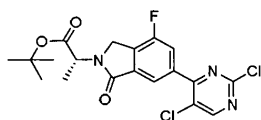
1,4-디옥산 (10.0 mL, 117 mmol) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-클로로-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (1.52 g, 4.84 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (1.47 g, 5.79 mmol) 및 아세트산칼륨 (1.44 g, 14.67 mmol)의 혼합물을 40℃에서 10분 동안 탈기하였다 (질소를 버블링함). XPhos Pd G3 (0.054 g, 0.064 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 100℃로 65분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 회색 검 (4.4 g)으로서 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 24g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.98 g, 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2733]

LCMS: $[M-tBu+H]^+ = 350$.

[2734]

제조예 379: tert-부틸 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트



[2735]

[2736]

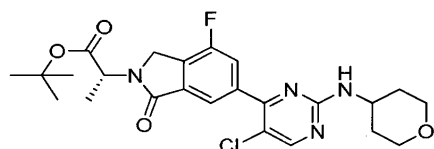
1,4-디옥산 (12.0 mL, 140 mmol) 및 물 (4.0 mL, 222mmol) 중 (R)-tert-부틸 2-(4-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (1.98 g, 4.40 mmol), 2,4,5-트리클로로 피리미딘 (0.800 mL, 6.98 mmol) 및 탄산칼륨 (1.23 g, 8.90 mmol)의 혼합물을 40℃에서 10분 동안 탈기하였다 (질소를 버블링함). Pd(Ph₃P)₄ (0.250 g, 0.216 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc (30 mL)와 물 (30 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 24g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.15 g, 60.1%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2737]

LCMS: $[M-tBu+H]^+ = 370$.

[2738]

제조예 380: tert-부틸 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트



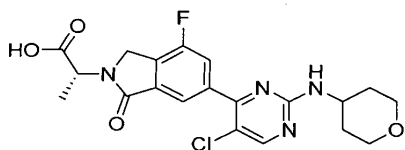
[2739]

[2740]

DIPEA (0.370 mL, 2.118 mmol) 및 옥산-4-아민 (0.120 mL, 1.159 mmol)을 1,4-디옥산 (5.0 mL, 58.5 mmol) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (0.298 g, 0.685 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 21시간 동안 교반하였다. 추가의 옥산-4-아민 (0.120 mL, 1.159 mmol) 및 DIPEA (0.370 mL, 2.118 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 추가로 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 진공 오븐 중에서 3일에 걸쳐 건조시켜 표제 화합물 (0.303 g, 89%)을 황색 검으로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2741] LCMS: $[M+H]^+ = 491$.

[2742] 제조예 381: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산

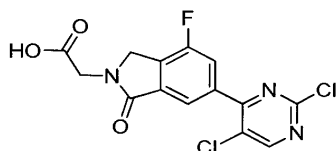


[2743]

[2744] TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)를 DCM (5.0 mL, 78 mmol) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (0.303 g, 0.611 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 22.5시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 30 mL)과 공비혼합하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 진공 오븐 중에서 밤새 건조시켜 황색 검 (347 mg)을 수득하였다. 조 물질을 에테르 (10 mL)로 연화처리하고, 생성된 현탁액을 가만히 따라 고체를 수득하였으며, 이를 진공 오븐 중에서 밤새 건조시켰다. 에테르 여과물을 고체와 합하고, 감압 하에 농축시킨 다음, MeCN (3 x 10 mL)와 공비혼합하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 표제 화합물 (279 g, 95%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2745] LCMS: $[M+H]^+ = 435$.

[2746] 제조예 382: 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산

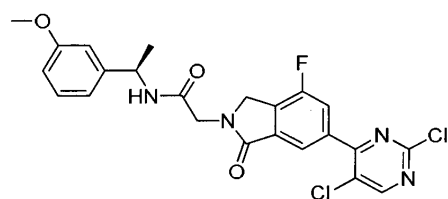


[2747]

[2748] 디클로로메탄 (2 mL) 중 tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (390 mg, 0.918 mmol)의 교반 용액을 TFA (2 mL)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 톨루엔 (3x 10 mL)에 녹이고, 증발시켜 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (356 mg, 0.910 mmol, 99% 수율)을 크림 발포체로서 수득하였다.

[2749] LCMS: $[M+H]^+ = 356$.

[2750] 제조예 383: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드



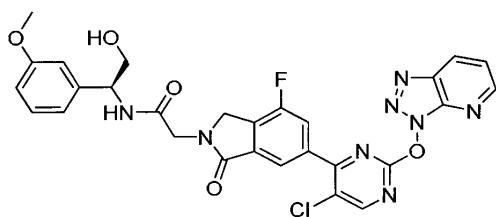
[2751]

[2752] DMF (1 mL) 중 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (100 mg, 0.281 mmol), (R)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민 (48 mg, 0.317 mmol) 및 트리에틸아민 (0.117 mL, 0.842 mmol)의 교반 용액을 빙조에서 냉각시키고, T3P (에틸 아세테이트, 0.25 mL 중 50% 용액, 0.424 mmol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1M KHSO₄ (5 mL)에 이어서 NaHCO₃ (5 mL), 염수 (2x 5 mL)로 세척한 다음, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 증발시켜 표제 화합물 (131 mg, 89%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[2753] LCMS: $[M+H]^+ = 489$.

[2754] 제조예 384: (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-4-플루오

로-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드



[2755]

[2756]

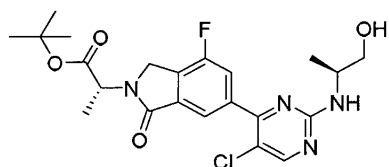
DMF (2 ml) 중 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (100 mg, 0.281 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄올, HCl (69 mg, 0.339 mmol) 및 DIPEA (0.196 ml, 1.123 mmol)의 교반 용액을 HATU (117 mg, 0.309 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 희석하고, 1M KHSO₄ (10 ml), NaHCO₃ (10 ml), 염수 (2x 10 ml)로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄의 혼합물 (~ 5 ml)에 현탁시키고, 실리카에 흡수시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소헥산 중 50 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (62 mg, 35.4%)을 수득하였다.

[2757]

LCMS: $[M+H]^+ = 605$.

[2758]

제조예 385: (tert-부틸 (R)-2-(6-(5-클로로-2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트



[2759]

[2760]

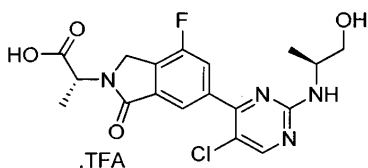
디옥산 (2 ml) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (100 mg, 0.235 mmol), (S)-2-아미노프로판-1-올 (27 mg, 0.359 mmol) 및 휘니그 염기 (102 μ l, 0.586 mmol)의 교반 용액을 70°C (조)에서 밤새 교반하였다. LC/MS은 혼합물을 나타내어 대부분 목적 생성물 및 14% 출발 물질을 함유하였다. 용액이 냉각되도록 하고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 희석하고, 1M 수성 황산 수소칼륨 용액 (5 ml)에 이어서 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (5 ml)으로 세척한 다음, 염수 (5 ml)를 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 12 g을 그레이스레졸브 실리카 카트리지에서 용리액으로서 이소헥산 중 에틸 아세테이트 50에서 100%의 구배를 사용하여 정제하여 (R)-tert-부틸 2-(6-(5-클로로-2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (67 mg, 0.138 mmol, 59.0% 수율)를 수득하였다.

[2761]

LCMS: $[M+H]^+ = 465$.

[2762]

제조예 386: (R)-2-(6-(5-클로로-2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 트리플루오로아세테이트.



[2763]

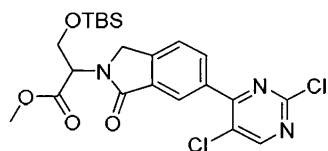
[2764]

디클로로메탄 (4 ml) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-(5-클로로-2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (65 mg, 0.140 mmol)의 교반 용액을 TFA (4 ml)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 잔류물을 톨루엔 (3x 5 ml)에 녹이고, 증발시켜 (R)-2-(6-(5-클로로-2-(((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (91 mg,

0.140 mmol, 100% 수율)을 황색 유리로서 수득하였다.

[2765] LCMS: $[M+H]^+ = 409$.

[2766] 제조예 387: 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트



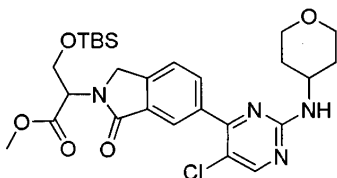
[2767]

[2768] 표제 화합물을 제조예 95에 따라 수득할 수 있었다.

[2769] 대안적으로, 하기 절차를 사용할 수 있었다: 디옥산 (8 ml) 및 탄산나트륨 (2M 수용액) (3.1 mL, 6.20 mmol) 중 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (1.448 g, 3.05 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.511 mL, 4.57 mmol)의 교반 혼합물을 10분 동안 질소에 의해 탈기시키고, $Pd(PPh_3)_4$ (0.176 g, 0.152 mmol)로 연화처리하고, 질소 하에 80℃에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 염수 (25 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 25 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (25 ml), (Na_2SO_4) 로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (862 mg, 51.3%)을 크림 발포체로서 수득하였다.

[2770] LC-MS: $[M+H]^+ = 496$.

[2771] 제조예 388: 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트

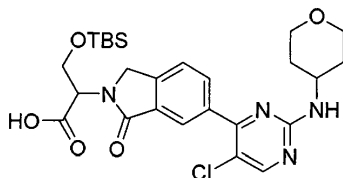


[2772]

[2773] 실시예 102과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2774] LC-MS: $[M+H]^+ = 561$.

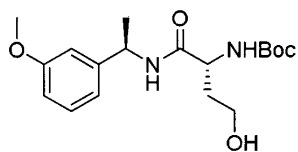
[2775] 제조예 389: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산



[2776]

[2777] 1M LiOH (249 μ l, 0.249 mmol)를 3:1 THF (1.8 mL): 물 (0.6 mL) 중 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (70 mg, 0.125 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. EtOAc (5 mL)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 1M HCl (0.5 mL)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 표제 화합물 (52 mg, 50.3%)을 황색 검 LC-MS: $[M+H]^+ = 547$ 로서 수득하였다.

[2778] 제조예 390: (tert-부틸 ((R)-4-히드록시-1-(((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트.

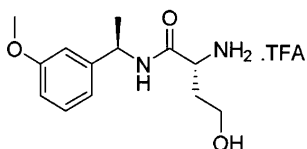


[2779]

[2780] 트리에틸아민 (0.260 mL, 1.865 mmol), (R)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민 (0.150 mL, 1.015 mmol)에 이어서 PyBOP (0.520 g, 0.999 mmol)를 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-히드록시부탄산 (0.200 g, 0.912 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반한 다음, DCM (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.116 g, 0.296 mmol, 32.5% 수율)을 연황색 검으로서 수득하였다.

[2781] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.15 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.85 (2H, d), 6.83 - 6.73 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.50 (1H, t), 4.06 - 3.99 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.80 - 1.53 (2H, m), 1.39 - 1.33 (¹²H, m).

[2782] 제조예 391: (R)-2-아미노-4-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 트리플루오로아세트이트.

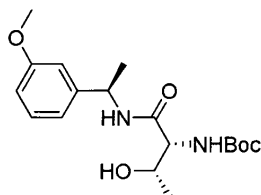


[2783]

[2784] TFA (0.200 mL, 2.60 mmol)를 DCM (1.0 mL, 15.54 mmol) 중 tert-부틸 ((R)-4-히드록시-1-(((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (0.110 g, 0.281 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 (3 x 20 mL)과 공비혼합시킨 다음, 진공 오븐 중에서 5일 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.083 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2785] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.95 (s (br), 1H), 8.08 (s (br), 3H), 7.25 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.96 - 1.65 (m, 2H), 1.37 (d, 3H) (주: CH 양성자는 관찰되지 않고, DMSO 또는 물 피크에 의해 중첩됨).

[2786] 제조예 392: tert-부틸 ((2R,3S)-3-히드록시-1-(((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트



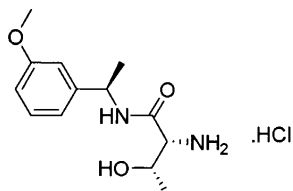
[2787]

[2788] DMF (3 mL) 중 (2R,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-히드록시부탄산 (500 mg, 2.281 mmol) 및 (R)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민 (371 μl, 2.509 mmol)의 용액을 실온에서 교반하고, 트리에틸아민 (636 μl, 4.56 mmol) 및 PyBop (1306 mg, 2.509 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)을 사용하여 분배하였다. 유기 층을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 소수성 상 분리에 의해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래

피 (SiO₂, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (504 mg, 87%)을 무색 검으로서 수득하였다.

[2789] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.15 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 1.01 (d, 3H).

[2790] 제조예 393: (2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 히드로클로라이드.

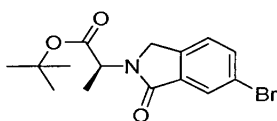


[2791]

[2792] HCl (1 ml, 4.00 mmol)을 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 ((2R,3S)-3-히드록시-1-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (504 mg, 1.187 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 (10 mL)과 공비혼합하여 표제 화합물 (394mg, 99%)을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2793] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.24 (dd, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.05 (d, 3H).

[2794] 제조예 394: tert-부틸 (S)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트

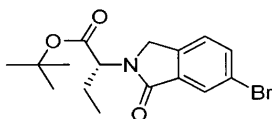


[2795]

[2796] 제조예 73와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2797] LCMS: [M-tBu]⁺ = 284.

[2798] 제조예 395: tert-부틸 (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)부타노에이트

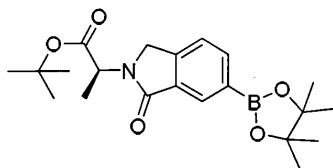


[2799]

[2800] 제조예 73와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2801] LCMS: [M-tBu]⁺ = 298.

[2802] 제조예 396: tert-부틸 (S)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로파노에이트

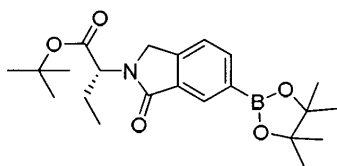


[2803]

[2804] 제조예 89와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2805] LCMS: $[M-tBu]^+ = 332$.

[2806] 제조예 397: tert-부틸 (R)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)부타노에이트

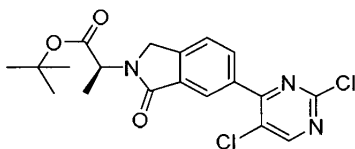


[2807]

[2808] 제조예 88와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2809] ^1H NMR (클로로포름-d) δ : 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H), 0.94 (t, 3H).

[2810] 제조예 398: tert-부틸 (S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트.

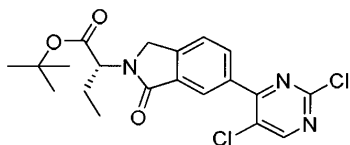


[2811]

[2812] 제조예 90와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2813] LCMS: $[M-tBu]^+ = 352$.

[2814] 제조예 399: tert-부틸 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부타노에이트

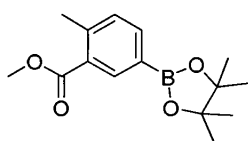


[2815]

[2816] 디옥산 (13 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)부타노에이트 (576 mg, 1.435 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (241 μ l, 2.153 mmol), 및 탄산나트륨 (2.0 M 수성) (1.43 mL, 2.87 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 0.072 mmol)를 첨가하고, 계를 질소로 추가로 5분 동안 탈기하였다. 반응물을 90°C로 가열하고, 밤새 교반 하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물 (30 mL)과 에틸 아세테이트 (40mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (331 mg, 54.6%)을 무색 검으로서 수득하였다.

[2817] LCMS: $[M-tBu]^+ = 366$.

[2818] 제조예 400: 메틸 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트



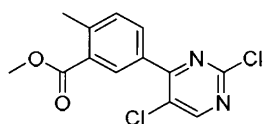
[2819]

[2820] 1,4-디옥산 (50.0 mL, 585 mmol) 중 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트 (5.0 g, 21.83 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (6.7 g, 26.4 mmol) 및 아세트산칼륨 (4.3 g, 43.8 mmol)의 혼합물을 40°C에서 10분

동안 탈기하였다 (질소를 버블링함). $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.800 g, 1.093 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 가열하였다. 3.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 암색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 120 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% (이소-헥산 중 20% EtOAc))에 의해 정제하여 표제 화합물의 2종의 분획 (2.44 g, 39.7%) 및 (0.821 g, 12.26%)을 수득하였다. 분획 둘 다를 후속 단계에서 합하였다.

[2821] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277$.

[2822] 제조예 401: 메틸 5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-메틸벤조에이트

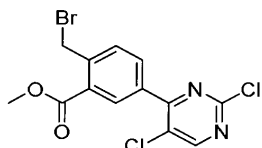


[2823]

[2824] 1,4-디옥산 (30.0 mL, 351 mmol) 및 물 (10.0 mL, 555 mmol) 중 메틸 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트 (3.26 g, 10.63 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘 (1.6 mL, 13.96 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.94 g, 21.27 mmol)의 혼합물을 40℃에서 10분 동안 탈기하였다 (질소를 버블링함). $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.266 g, 0.230 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 10분 동안 탈기한 다음, 90℃로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 분획을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 연황색 고체 (4.27 g)로서 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 이소-헥산 중 10 - 100% DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.27 g, 70.5%)을 수득하였다.

[2825] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297$.

[2826] 제조예 402: 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트

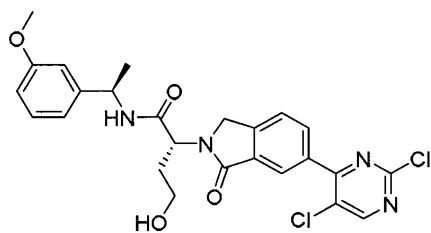


[2827]

[2828] NBS (0.493 g, 2.77 mmol)에 이어서 벤조일 퍼옥시드 (0.038 g, 0.118 mmol)를 클로로포름 (15.0 mL, 186 mmol) 중 메틸 5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-메틸벤조에이트 (0.698 g, 2.302 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 24시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 이소-헥산 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 진공 오븐 중에서 3일 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.924 g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2829] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[2830] 제조예 403: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-4-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 (1432-65).



[2831]

[2832]

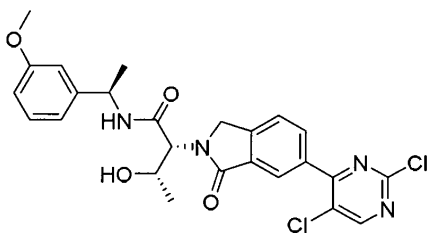
MeCN (5.0 mL, 96 mmol) 중 조 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (0.075 g, 0.160 mmol), 조 (R)-2-아미노-4-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 (0.080 g, 0.254 mmol) 및 DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol)의 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각 되도록 하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)와 NH₄Cl (30 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리 하고, 유기 분획을 NH₄Cl (20 mL), 물 (20 mL), NaHCO₃ (2 x 20 mL) 및 염수 (3 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 연황색 검 (74 mg)으로서 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, 이소-헥산 중 0 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.023 g, 27.1%)을 유리질 백색 고체로서 수득하였다.

[2833]

LCMS: $[M+H]^+ = 515$.

[2834]

제조예 404: (2R,3S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드



[2835]

[2836]

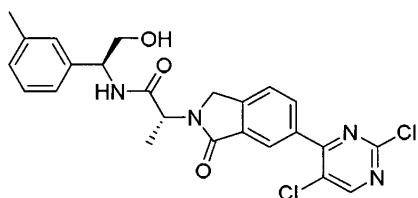
DIPEA (0.553 mL, 3.17 mmol)를 MeCN (8 mL, 153 mmol) 중 조 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (298 mg, 0.791 mmol) 및 (2R,3S)-2-아미노-3-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 (374 mg, 1.187 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃ (외부 온도)으로 6시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 두었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2R,3S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 (326 mg, 0.576 mmol, 72.7% 수율)을 수득하였다.

[2837]

LCMS: $[M+H]^+ = 515$.

[2838]

제조예 405: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드



[2839]

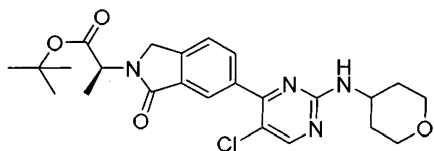
[2840]

HATU (404 mg, 1.063 mmol)를 아세트니트릴 (2 mL) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (260 mg, 0.709 mmol), (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드로클로라이드 (146 mg, 0.780 mmol) 및 DIPEA (309 μ l, 1.772 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100mL)으로 희석하고, 용액을 1M HCl (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, 건조 (MgSO

4)시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물 (400mg, 93%)을 발포체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2841] LCMS: $[M+H]^+ = 485$.

[2842] 제조예 406: tert-부틸 (S)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트

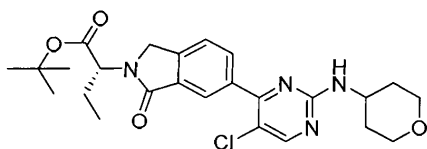


[2843]

[2844] 제조예 111와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2845] LCMS: $[M+H]^+ = 473$.

[2846] 제조예 407 tert-부틸 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부타노에이트

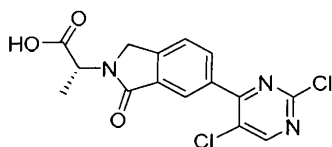


[2847]

[2848] 제조예 2와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2849] LCMS: $[M+H]^+ = 487$.

[2850] 제조예 408: (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산

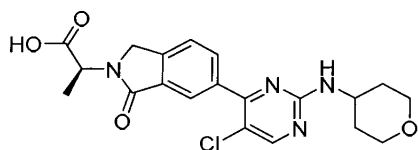


[2851]

[2852] TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 DCM (4 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (304 mg, 0.745 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반 하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (3 x 10 mL), 연화처리된 디에틸 에테르 (10 ml 포함), 여과된과 공비혼합하고, 건조시켜 표제 화합물 (260 mg, 0.709 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2853] LCMS: $[M+H]^+ = 352$.

[2854] 제조예 409: (S)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산

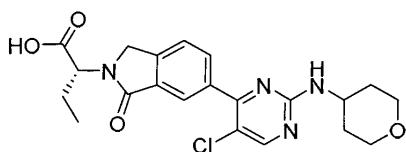


[2855]

[2856] 제조예 408와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2857] LCMS: $[M+H]^+ = 417$.

[2858] 제조예 410 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)부탄산

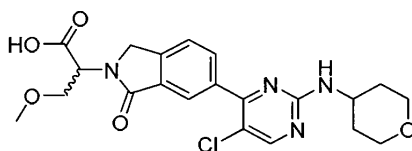
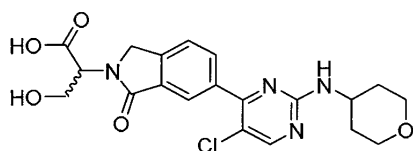
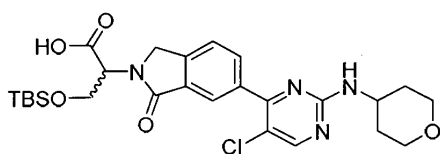


[2859]

[2860] 제조예 408와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[2861] LCMS: $[M+H]^+ = 431$.

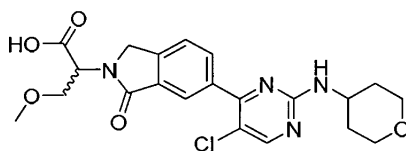
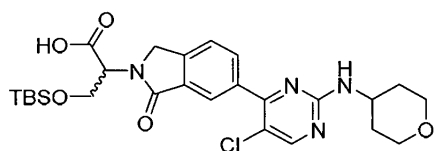
[2862] 제조예 411: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 및 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시프로판산 및 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시프로판산의 혼합물



[2863]

[2864] THF (3 ml) 중 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판노에이트 (0.580 g, 1.034 mmol)의 교반 용액을 물 (1 ml) 중 수산화리튬 (0.05 g, 2.088 mmol)의 용액에 이어서 메탄올 (1 ml)로 처리하여 균질 용액을 수득하였으며, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수 (10분)로 희석하고, 에테르 (10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 진공 하에 농축시켜 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (116 mg, 14.36% LCMS: $[M+H]^+ = 547$)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 수성 층을 1M $KHSO_4$ 를 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 ml)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 TFA (4 ml)에 용해시키고, 2분 동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3x 10 ml)에 현탁시키고, 증발시킨 다음, THF (3 ml)에 용해시키고, 물 (1 ml) 중 수산화리튬 (0.1 g, 4.18 mmol)의 용액에 이어서 메탄올 (1 ml)로 처리하여 균질 용액을 수득하였으며, 이를 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수 (10분)로 희석하고, 에테르 (10 ml)로 세척하고, 1M $KHSO_4$ 로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (3x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 ml)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켜 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시프로판산 및 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시프로판산의 혼합물을 오렌지색 발포체 (555 mg, LCMS: $[M+H]^+ = 433$ 및 447)로서 수득하였다.

[2865] 제조예 412: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 및 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시프로판산의 혼합물

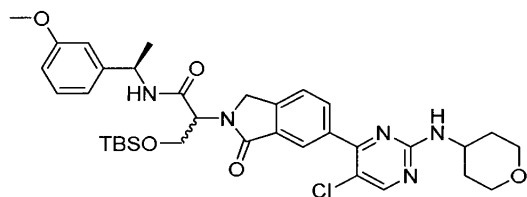


[2866]

[2867] DMF의 교반 용액 (2 ml) 중 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시프로판산 및 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시프로판산 548 mg) 및 이미다졸 (259 mg, 3.80 mmol)의 혼합물을 TBDMS-Cl (286 mg, 1.898 mmol)로 처리하고, 밤새 교반하였다. 용액을 염수 (20 ml)로 켄칭하고, 1M KHSO₄로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (20 ml 및 2x 10 ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (2x 20 ml)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켜 표제 혼합물을 황색 오일 (629 mg)로서 수득하였다.

[2868] LCMS: $[M+H]^+ = 447$ 및 547.

[2869] 제조예 413: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (1419-38)



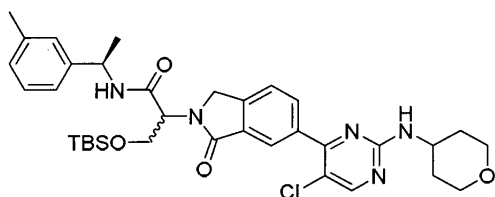
[2870]

[2871] DMF (4 ml) 중 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시프로판산 (629 mg), (R)-1-(3-메톡시페닐)에탄아민 (209 mg, 1.382 mmol) 및 DIPEA (0.8 ml, 4.58 mmol)가 구비된 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산의 교반 용액 (629 mg, 1.150 mmol) (혼합물을 HATU (481 mg, 1.265 mmol)로 처리하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 ml)로 희석하고, 1N KHSO₄ (20 ml), NaHCO₃ (20 ml), 염수 (2x 10 ml)로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 25g 칼럼, 이소헥산 중 10-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (261 mg, 31.7%)을 크림 발포체로서 수득하였다.

[2872] LCMS: $[M+H]^+ = 680$.

[2873] 주: 용리액으로서 28 ml/분에서 10 mM 수성 중탄산암모늄 용액 중 아세토니트릴 20에서 50%의 구배를 사용하여, 워터스 엑스브리지 BEH C18 OBD, 130 Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 추가로 정제한, 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-3-메톡시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드를 이 반응으로부터 또한 분리하였다.

[2874] 제조예 414: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드



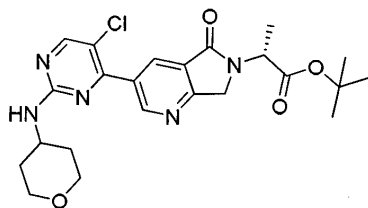
[2875]

[2876] 트리에틸아민 (39.7 μl, 0.285 mmol)을 DMF (0.5 mL) 중 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (52 mg, 0.095 mmol), (R)-1-페닐에탄아민 (13.82 mg, 0.114 mmol) 및 HATU (39.8 mg, 0.105 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (5 mL)로 세척하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (24 mg, 38.4%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[2877] LCMS: $[M+H]^+ = 650$.

[2878] 제조예 415: tert-부틸 (R)-2-(3-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피

몰로[3,4-b]피리딘-6-일)프로파노에이트



[2879]

[2880]

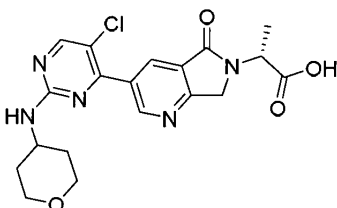
옥산-4-아민 (0.540 ml, 5.22 mmol) 및 DIPEA (1.140 ml, 6.53 mmol)를 1,4-디옥산 (13.05 ml, 2.61 mmol) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로파노에이트 (제조예 367, 1.526 g, 2.61 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 용액을 NH₄Cl (50 mL), NaHCO₃ (50 mL) 및 염수로 순차적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (910 mg, 66.2%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

[2881]

LCMS: [M+H]⁺ = 474.

[2882]

제조예 416: (R)-2-(3-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-옥소-5,7-디히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로판산



[2883]

[2884]

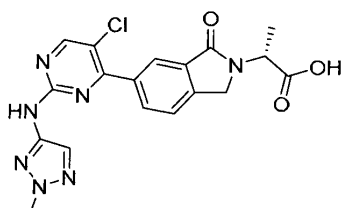
디클로로메탄 (9 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(3-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로파노에이트 (제조예 415, 910 mg, 1.920 mmol)의 교반 용액을 TFA (8 mL)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류 TFA를 톨루엔 (3 x 20 mL)과 공-증발시켜 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척하고, 흡인 하에 건조시켜 표제 화합물 (588 mg, 68.9%)을 황색 고체로서 수득하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음 디에틸 에테르 (3 mL)로부터 증발시켜 표제 화합물 (209 mg, 24.75%)의 제2 배치를 황색 고체로서 수득하였다.

[2885]

LCMS: [M+H]⁺ = 418.

[2886]

제조예 417: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산



[2887]

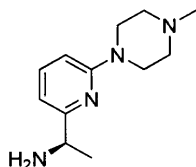
[2888]

건조 DMF (25 ml) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (제조예 349) (2 g, 4.77 mmol) 및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-아민 히드رو브로마이드 (0.939 g, 5.25 mmol)의 용액을 탄산세슘 (3.26 g, 10.02 mmol)으로 처리하고, 현탁액을 15분 동안 미분된 초음파처리하여 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 혼합물을 통해 질소의 스트림을 통과시켜 3분 동안 탈기하였다. t-BuBrettPhos 알릴 (Pd-175) (0.186

g, 0.239 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르 (70 ml)를 냉각된 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 여과물을 버리고, 고체를 물 (100 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 pH 1까지 1M HCl로 처리하고, 혼합물을 2-메틸 THF ((2 x 150 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, 이소헥산 중 40-80% 2-메틸 THF)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 g, 72.1%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2889] LCMS: $[M+H]^+ = 414$.

[2890] 제조예 418: (1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에탄-1-아민



[2891]

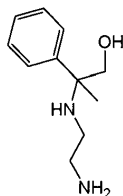
[2892] N-메틸-피페라진 (6.0 mL, 54 mmol) 중 (1R)-1-(6-플루오로피리딘-2-일)에탄-1-아민 히드로클로라이드 (1.0 g, 5.6 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1M Na₂CO₃ (30 mL)을 첨가하고, 생성물을 CHCl₃ / 2-프로판올 (9:1, 2x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물을 갈색 오일 (1.23 g, 99%)로서 수득하였다.

[2893] MS: $[M+H]^+ = 221$.

[2894] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.46 (1H, dd), 6.71-6.56 (2H, m), 3.79 (1H, q), 3.46 (4H, t), 2.39 (4H, t), 2.21 (3H, s), 1.79 (2H, s), 1.24 (3H, d).

[2895] 제조예 419: 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-{2-[(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아미노]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온

[2896] A. 2-[(2-아미노에틸)아미노]-2-페닐프로판-1-올



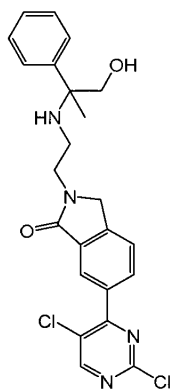
[2897]

[2898] CHCl₃ (2.2 mL) 중 2-아미노-2-페닐프로판-1-올 (100 mg, 0.66 mmol)에 질소 하에 실온에서 tert-부틸 n-(2-옥소에틸)카르바메이트 (134 mg, 0.76 mmol)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (217 mg, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 NaHCO₃ (포화, 수성)로 켄칭하고, 생성물을 CHCl₃ (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성물을 바이오타지 (페트롤 중 0-100% EtOAc)로 정제하였다. 잔류물에 EtOAc (포화) 중 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 세척하고, 2시간 동안 교반하고, 증발시켜 건조하고, 다시 MeOH로부터 담갈색 발포체 (81 mg, 42%)를 수득하였다.

[2899] ¹H NMR (Me-d₃-OD): 7.66 (2H, d), 7.59-7.44 (3H, m), 4.17 (1H, d), 3.88 (1H, d), 3.31 (2H, d), 3.20-3.02 (2H, m), 1.84 (3H, s).

[2900] LC-MS: $[M+H]^+ = 195$.

[2901] B. 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-{2-[(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아미노]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



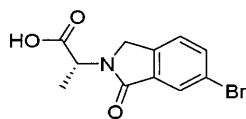
[2902]

[2903] THF (0.5 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (제조예 180) (52 mg, 0.14 mmol) 및 2-[(2-아미노에틸)아미노]-2-페닐프로판-1-올 (38 mg, 0.17 mmol) 및 DIPEA (53 μ L, 0.31 mmol)를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 샘플을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 무색 오일 (10 mg, 16%)로서 수득하였다.

[2904] ^1H NMR (Me-d₃-OD): 8.86 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.41-7.37 (2H, m), 7.23-7.17 (3H, m), 4.63 (1H, d), 4.58-4.50 (1H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.52 (3H, s).

[2905] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457$.

[2906] 제조예 420: (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산

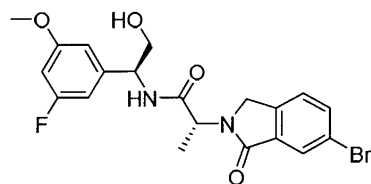


[2907]

[2908] DCM (100 mL) 중 (R)-tert-부틸 2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로파노에이트 (61.7 mmol)의 교반 용액을 TFA (75 mL, 973 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (3x100 mL)과 증발시킨 다음, 디에틸 에테르로 연화처리하고, 여과하고, 진공 하에 50°C에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (16.22 g, 92%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2909] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$.

[2910] 제조예 421: (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드

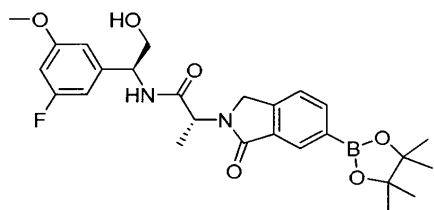


[2911]

[2912] DMF (10 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에탄올 히드록로라이드 (1.716 g, 7.74 mmol), (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (2 g, 7.04 mmol) 및 트리에틸아민 (3.92 mL, 28.2 mmol)의 교반 용액을 TBTU (2.373 g, 7.39 mmol)로 처리하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 포화 수용 NH₄Cl (100 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척한 다음, 진공 오븐 중에서 40°C에서 밤새 건조시켜 담갈색 고체 (2.94 g)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% (1% NH₃ MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.6 g, 80%)을 크림색 발포체로서 수득하였다.

[2913] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451$.

[2914] 제조예 422: (R)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로판아미드

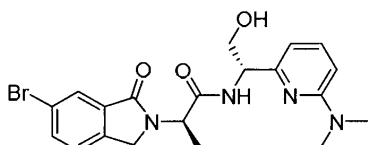


[2915]

[2916] (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드 (2.6 g, 5.76 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (2.195 g, 8.64 mmol), 아세트산칼륨 (1.696 g, 17.28 mmol) 및 XPhos G3의 혼합물 (0.244 g, 0.288 mmol)을 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (11.52 ml, 5.76 mmol)을 첨가하고, 계를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, EtOAc (50 mL)로 희석한 다음, EtOAc (100 mL)로 세척하면서 셀라이트의 층을 통해 여과하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 암갈색 검으로서 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.52 g, 47.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2917] LCMS: $[M+H]^+ = 499$.

[2918] 제조예 423: (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드

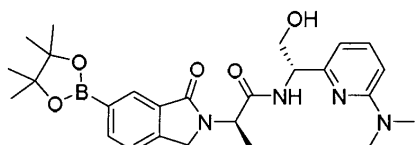


[2919]

[2920] TBTU (0.831 g, 2.59 mmol)를 DMF (12.32 ml, 2.464 mmol) 중 (S)-2-아미노-2-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)에탄올 (0.491 g, 2.71 mmol), (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (0.7 g, 2.464 mmol) 및 트리에틸아민 (1.374 ml, 9.86 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에 이어서 진공 오븐 중에서 밤새 건조하였다. 조 생성물을 Et₂O로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (844 mg, 75%)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[2921] LCMS: $[M+H]^+ = 447$.

[2922] 제조예 424: (R)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로판아미드



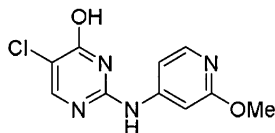
[2923]

[2924] (R)-2-(6-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드 (0.800 g, 1.788 mmol) 비스(피나콜레이토)디보론 (0.681 g, 2.68 mmol), 아세트산칼륨 (0.527 g, 5.37 mmol) 및 XPhos Pd G3의 혼합물 (0.076 g, 0.089 mmol)을 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (3.58 ml, 1.788 mmol)을 첨가하고, 계를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 1.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 정치되도록 두었다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)를 포함하는 셀라이트 세척을 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 암갈색 검을 수득하였다. 조 생성물을 디이소프로필 에테르 (50 mL)로 연화처리하고, 초음파처리하고, 교반되도록 하여 담갈색 고체를 수

득하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고, 40℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 표제 화합물 (763 mg, 82%)을 수득하였다.

[2925] LCMS: $[M+H]^+ = 495$.

[2926] 제조예 425: 5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-올

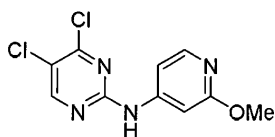


[2927]

[2928] Cs_2CO_3 (1.775 g, 5.45 mmol)을 DMF (8 mL, 103 mmol) 중 2,5-디클로로피리미딘-4-올 (0.428 g, 2.59 mmol) 및 2-메톡시피리딘-4-아민 (0.354 g, 2.85 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 탈기 (3 x, 질소)하는 것에 이어서 $[\text{Pd}(\text{알릴})\text{tBuBrettPhos}]\text{OTf}$ (Pd-175) (0.071 g, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 탈기한 다음, 질소 하에 두고, 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, Et_2O (30 mL)를 첨가하였다. 생성된 황색-갈색 고체를 여과에 의해 수집하고, Et_2O (15 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시킨 다음, 고체와 합하고, DCM (20 mL) 중에 현탁시켰다. 디옥산 (4.5 mL) 중 4M HCl을 첨가하면서 교반한 다음, 혼합물을 교반한 후 진공 하에 여과에 의해 연갈색 고체를 수집하였다. 고체를 DCM (15 mL)으로 세척한 다음, 공기 건조시켜 조 표제 화합물 (2.48 g)을 수득하였다. 세습 염의 혼합물을 함유한 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2929] LCMS: $[M+H]^+ = 253$.

[2930] 제조예 426: 4,5-디클로로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)피리미딘-2-아민

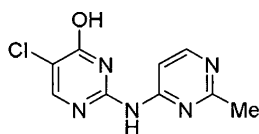


[2931]

[2932] POCl_3 (0.966 mL, 10.36 mmol)을 톨루엔 (10 mL, 94 mmol) 중 5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-올 (654 mg, 2.59 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 90℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 추가로 POCl_3 0.75 mL를 첨가한 다음, 교반을 90℃에서 4시간 동안 계속하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각되도록 한 다음, 추가의 POCl_3 0.5 mL를 첨가하고, 가열을 90℃에서 3시간 동안 계속하였다. 추가의 부분 POCl_3 (0.5 mL)을 첨가하고, 가열을 90℃에서 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 중 톨루엔 (3 x 5 mL)과 공비혼합한 다음, 물 (45 mL)에 현탁시키고, 2M NaOH (수성)을 사용하여 pH = 14로 염기성 화시켰다. 황색 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 물 (20 mL)로 세척한 다음, 밤새 데시케이터에서 공기 건조하여 표제 화합물 (277 mg, 33%)을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2933] LCMS: $[M+H]^+ = 271$.

[2934] 제조예 427: 5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-올



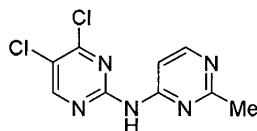
[2935]

[2936] Cs_2CO_3 (27.0 g, 83 mmol)을 DMF (100 mL, 1291 mmol) 중 2,5-디클로로피리미딘-4-올 (6.5 g, 39.4 mmol) 및 2-메틸피리미딘-4-아민 (4.51 g, 41.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 탈기된 (3 x, 질소)에 이어서 $[\text{Pd}(\text{알릴})\text{tBuBrettPhos}]\text{OTf}$ (Pd-175) (0.646 g, 0.827 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가로 탈기한 다음, 질소 하에 두고, 95℃에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 두었다. Et_2O (300 mL)를 첨가하고, 생성된

연황색 고체를 여과에 의해 수집하고, Et₂O (150 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM (100 mL) 중에 현탁시키고, 디옥산 중 4M HCl (60 mL)을 부분 (pH = 1)에 첨가하였다. 연황색 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM (50 mL)으로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (38.66 g)을 수득하였다. 세습 염의 혼합물에 함유된 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2937] LCMS: $[M+H]^+ = 238$.

[2938] 제조예 428: 4,5-디클로로-N-(2-메틸피리미딘-4-일)피리미딘-2-아민

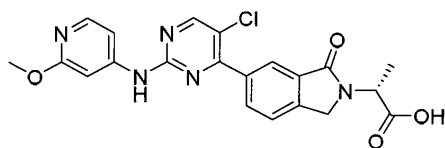


[2939]

[2940] POCl₃ (14.69 mL, 158 mmol)을 톨루엔 (150 mL, 1408 mmol) 중 5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-올 (9.36 g, 39.4 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 90℃로 130분 동안 가열한 다음, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 75 mL)과 공비혼합한 다음, 물 (300 mL) 중에 현탁시켰다. 교반 현탁액을 2M NaOH (수정, 100 mL)에 의해 pH = 14로 염기성화시킨 다음, 물 (100 mL)로 희석하였다. 생성된 연황색 고체를 여과에 의해 진공 하에 수집한 다음, 물 (100 mL에 이어서 50 mL)로 세척하였다. 고체를 MeCN (100 mL) 및 톨루엔 (75 mL)을 사용하여 플라스크로 옮긴 다음, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 황색 고체를 톨루엔 (2 x 75 mL)과 공비혼합하여 표제 화합물 (7.7 g, 73%)을 수득하였다.

[2941] LCMS: $[M+H]^+ = 256$.

[2942] 제조예 429: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산



[2943]

[2944] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (4.85 g, 13.50 mmol), 2-메톡시피리딘-4-아민 (2.51 g, 20.25 mmol), 탄산세슘 (9.24 g, 28.4 mmol), 및 Xantphos (0.391 g, 0.675 mmol)를 채웠다. 계를 배기시키고 질소 (x 3)로 재충전하고, DMF (90 mL, 13.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 한번 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전한 다음, 75℃로 가열하고, 15분 동안 교반한 후, 단일 부분 중 혼합물 중 아세트산팔라듐 (II) (0.152 g, 0.675 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 110분 동안 교반한 다음, 빙조로 냉각시키고, Et₂O (400 mL) 상에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 추가 부분의 Et₂O (2 x 100 mL)로 세척한 다음, 건조시켜 조 물질을 담갈색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 MeOH 중 5% AcOH를 함유하는 DCM 중에 용해시키고, 실리카에 흡수시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 3-10% (DCM 중 5% (10% MeOH/DCM 중 AcOH))에 의해 정제하여 생성물을 크림색 고체로서 수득하였다. 고체를 Et₂O로 연화처리하고, 여과하고, 추가량의 Et₂O (3 x 50 mL)로 세척하였다. 이어서, 고체를 수집하고, 톨루엔 (3 x 40 mL)과 공비혼합하였다. Et₂O로 추가로 연화처리하여 표제 화합물 (4.744 g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다.

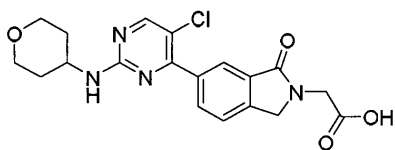
[2945] LCMS: $[M+H]^+ = 440$.

[2946] 실시예

[2947] 화학식 (1)의 화합물

[2948] 실시예 1

[2949] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산



[2950]

[2951] 방법 A: TFA (75 mL, 954 mmol)를 DCM (150 mL) 중 tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (제조예 4) (8.9 g, 19.39 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (3 x 150 mL)과 공비혼합한 다음, 디에틸 에테르로 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (7.49 g, 18.41 mmol, 95%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2952] ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).

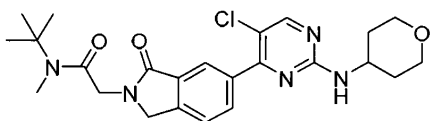
[2953] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

[2954] 방법 B: tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (제조예 4) (1.2 g)을 HCl 중 포화된 EtOAc (5 mL)에 녹이고, 스톱퍼와 밀봉하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 에스테르는 에스테르교환, 뿐만 아니라 목적 생성물에 의해 존재한다. 반응물을 진공 하에 증발시키고, THF/MeOH/물 (5:1:1, 2 mL)에 녹이고, NaOH (1 M, 0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, pH를 시트르산 (5%, 수성)을 사용하여 ~pH 4-5로 조정하였다. 혼합물을 CHCl_3 :IPA (3:1, x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 반응에 조 물질로서 사용하였다. 부분 (~60 mg)을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 25%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2955] ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).

[2956] 실시예 2

[2957] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[2958]

[2959] 트리에틸아민 (0.071 mL, 0.51 mmol)을 DCM (2.7 mL) 및 DMF (0.3 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 70 mg, 0.17 mmol), N-tert-부틸-메틸아민 (0.021 mL, 0.17 mmol) 및 HATU (71 mg, 0.19 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (3x20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc 중 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (46 mg, 56%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2960] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.96-3.85 (3H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57-1.47 (2H, m), 1.35 (9H, s).

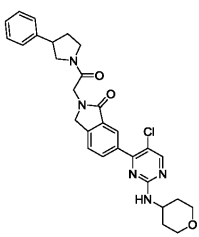
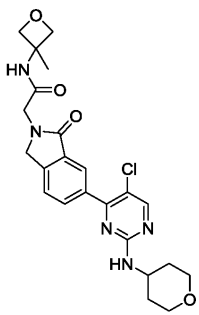
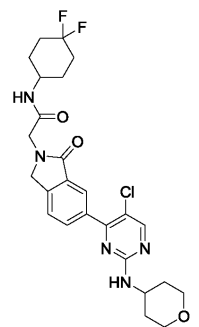
[2961] LC-MS: $[M+H]^+ = 472$.

[2962] 실시예 3-88

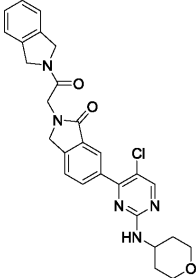
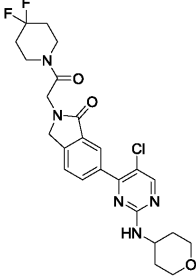
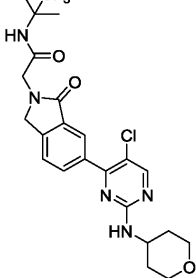
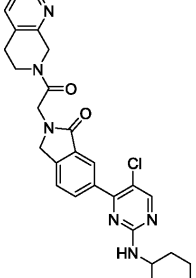
[2963] 실시예 2와 유사한 절차를 사용하여 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

실시 예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
3		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로부틸)아세트아미드	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.98-3.84 (3H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 2.31-2.23 (2H, m), 1.92-1.72 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.38 (3H, s).	470
4		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로헥실)아세트아미드	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.50 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.37 (7H, m), 1.31-1.20 (6H, m).	498
5		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆ , VT T=373 K) 8.40 (1H, s), 8.10-8.07 (1H, m), 8.01 (1H, dd), 7.74-7.70 (1H, m), 7.13 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12 (1H, s), 4.05-3.94 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.58-3.37 (4H, m), 1.99 (2H, s), 1.91 (3H, d), 1.68-1.50 (3H, m), 1.21 (3H, s).	470

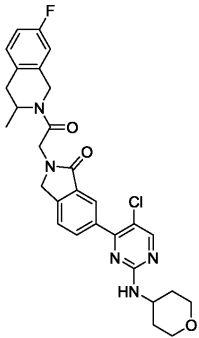
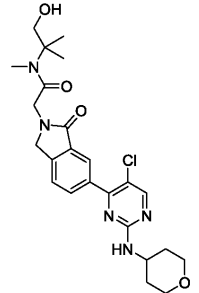
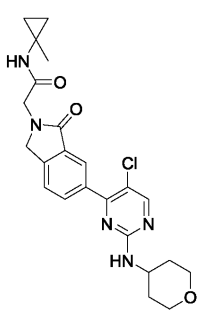
[2964]

6		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(3-페닐피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37-7.32 (4H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.46 (2H, dd), 3.77-4.04 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.24 (1H, m), 2.21-2.40 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	532
7		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.60 (s, 1H), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.61-4.59 (4H, m), 4.29 (2H, d), 4.19 (2H, s), 3.94-3.85 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.57-1.47 (5H, m).	472
8		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.92-3.80 (4H, m), 3.17 (1H, d), 1.99-1.79 (9H, m), 1.57-1.47 (4H, m).	520

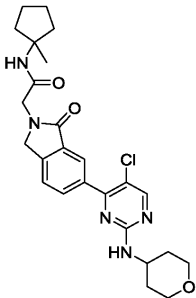
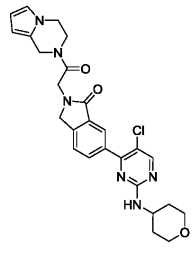
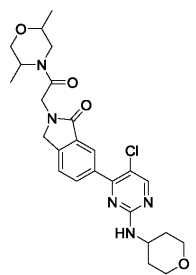
[2965]

9		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, br. m), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.40-7.37 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 4.97 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	504
10		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4,4-디플루오로페페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.95-3.86 (3H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 2.16-1.84 (6H, m), 1.58-1.48 (2H, m).	506
11		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.02 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.81 (3H, m), 3.42-3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.57-1.47 (8H, m).	512
12		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,7-나프티리딘-7-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.48-8.37 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.30-7.20 (1H, m), 4.79 (1H, s), 4.68-4.55 (5H, m), 3.98-3.79 (4H, m), 3.76 (1H, t), 3.39 (2H, d), 2.97 (1H, t), 2.83 (1H, t), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	519

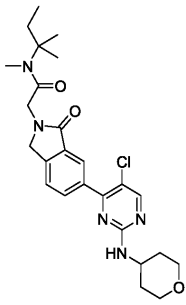
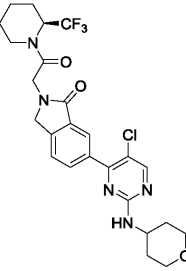
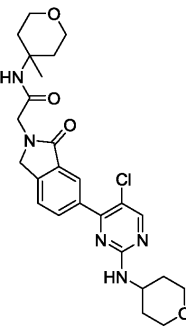
[2966]

13		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(7-플루오로-3-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆ , 353 K) 8.41 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.28-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, dd), 7.02 (1H, td), 4.91 (1H, d), 4.75-4.27 (6H, m), 3.96 (1H, ddt), 3.88 (2H, dt), 3.41 (2H, td), 2.69 (1H, d), 1.89 (2H, dd), 1.66-1.51 (2H, m), 1.10 (3H, d).	550
14		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아세트아미드	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.77 (1H, t), 4.54 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.94-3.86 (3H, m), 3.56 (2H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 2.96 (3H, s), 1.86-1.83 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.29 (6H, s).	488
15		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로프로필)아세트아미드	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02-8.01 (1H, br. m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.56 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.27 (3H, s), 0.64-0.61 (2H, m), 0.54-0.51 (2H, m).	456

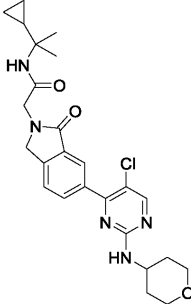
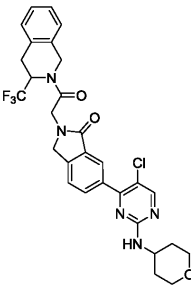
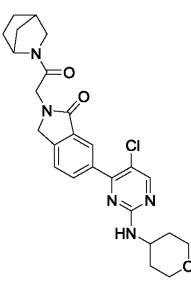
[2967]

16		2-{6-[5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일]-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일}-N-(1- 메틸시클로헥틸)아세 트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02- 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.00-1.92 (2H, m), 1.87- 1.81 (2H, br. m), 1.70-1.46 (8H, m), 1.32 (3H, s).	484
17		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-(2-옥소-2- {1H,2H,3H,4H- 피롤로[1,2-a]피라진-2- 일}에틸)-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 6.72 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 5.87 (1H, m), 4.80 (1H, s), 4.58-4.62 (5H, m), 4.10 (1H, m), 3.82-3.99 (6H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	507
18		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-(2,5- 디메틸보르폴린-4-일)- 2-옥소에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d6, 373 K) 8.41 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.27 (1H, d), 4.60 (2H, d), 4.49 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.18 (0.68H, m), 3.86-3.99 (5H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 3.35-3.48 (4H, m), 1.89 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.15-1.28 (8H, m) (회전이성질체 및 입체이성질체의 존재로 인한 추가 수소 계수).	500

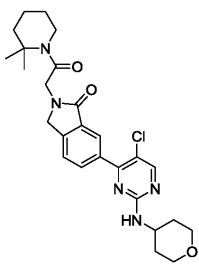
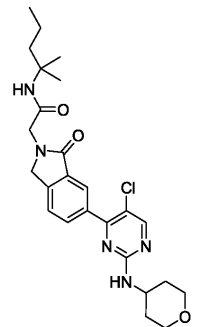
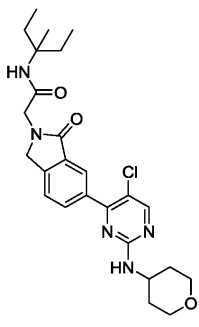
[2968]

19		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- 메틸-N-(2-메틸부탄-2- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.80-1.86 (4H, m), 1.53 (2H, ddd), 1.31 (6H, s), 0.76 (3H, t).	486
20		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-{2-옥소-2-[(2S)- 2-(트리플루오로메틸) 피페리딘-1-일]에틸}- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 5.20-5.08 (0.75H, m, 주 회전이성질체), 4.98-4.84 (0.25H, m, 부 회전이성질체), 4.77-4.32 (4H, m), 3.98-3.82 (4H, m), 3.42-3.34 (2H, m), 3.16 (0.75H, t, 주 회전이성질체), 2.66 (0.25H, t, 부 회전이성질체), 2.04-1.43 (10H, m).	538
21		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(4- 메틸옥산-4- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, br. s), 4.60 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.83-3.98 (3H, m), 3.51-3.62 (4H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.45-1.58 (4H, m), 1.31 (3H, s).	500

[2969]

22		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로프로필프로판-2-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.99-3.79 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.64-1.45 (2H, m), 1.30-1.22 (1H, m), 1.18 (6H, s), 0.33 (4H, ddt).	484
23		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.34-7.19 (4H, m), 5.51-5.41 (0.6H, m), 5.49-5.32 (0.4H, m), 5.11-4.99 (1H, m), 4.84-4.52 (4.6H, m), 4.20 (0.4H, d), 4.00-3.81 (3H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.30-3.05 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	586
24		2-(2-{2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59-4.19 (5H, m), 3.97-3.83 (3H, m), 3.48-3.43 (0.5H, br. m), 3.40-3.35 (2H, m), 3.23-3.17 (1H, m), 3.01-2.98 (0.5H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.73-1.34 (8H, m).	482

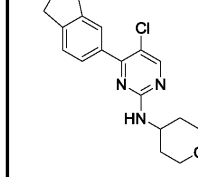
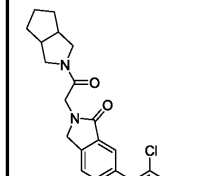
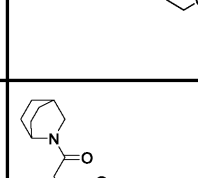
[2970]

25		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,2-디메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.34-3.41 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.48-1.67 (8H, m), 1.39 (6H, s).	498
26		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸펜탄-2-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.47-1.61 (4H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.86 (3H, t).	486
27		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3-메틸펜탄-3-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.44 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.89-3.97 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.75 (1H, qt), 1.72 (1H, qt), 1.46-1.57 (4H, m), 1.13 (3H, s), 0.78 (6H, t).	486

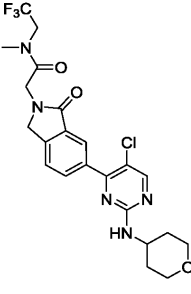
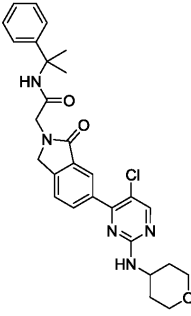
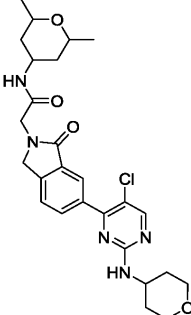
[2971]

28		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(옥타히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.35 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.31-3.42 (4H, m), 3.22 (1H, dd), 2.30 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.28-1.63 (10H, m).	510
29		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(옥타히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, br. s), 8.03 (1H, br. s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, m), 4.32-4.52 (4H, m), 4.16 (0.75H, ddd), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.62 (1.25H, m), 3.49 (0.75H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.25 (0.75H, m), 2.80 (0.5H, m), 2.62 (0.75H, m), 2.12 (0.5H, m), 2.10 (0.75H, m), 1.36-1.90 (12H, m). (회전이성질체의 존재로 인한 부분 통합).	496
30		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(옥산-4-일)아세트아미드	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8.42 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.28 (1H, br. d), 4.59 (2H, s), 4.49 (2H, br. s), 3.86-4.00 (5H, m), 3.38-3.44 (5H, m), 3.05 (3H, br. s), 1.89 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50-1.64 (4H, m).	500

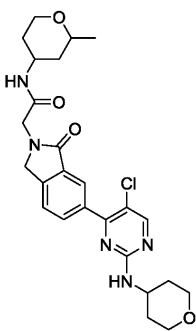
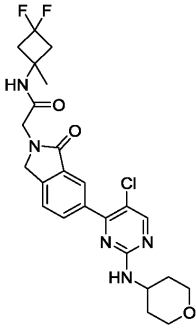
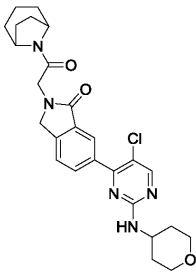
[2972]

31		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [[1R,2R)-2- 메틸시클로프로필]아 세트아מיד	(DMSO-d ₆ , VT T=350 K) 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.39 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.00 (3H, d), 0.77-0.84 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.40-0.44 (1H, m).	456
32		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-(2-{옥타히드로 시클로펜타[c]피롤-2- 일}-2-옥소에틸)-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆) 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.57 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.93-3.85 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.41-3.34 (2H, m), 3.29 (1H, dd), 3.12 (1H, dd), 2.76-2.69 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 1.86-1.69 (5H, m), 1.60-1.37 (5H, m).	496
33		2-(2-{2-아자비시클로 [2.2.2]옥탄-2-일}-2- 옥소에틸)-6-{5-클로로- 2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, s), 8.03-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, d), 4.39 (2H, d), 3.94-3.85 (3H, m), 3.55 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, m), 3.27 (1H, d), 1.94-1.83 (4H, m), 1.72-1.47 (10H, m).	496

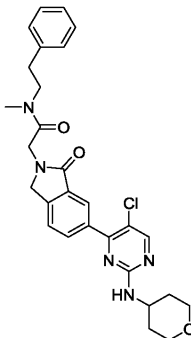
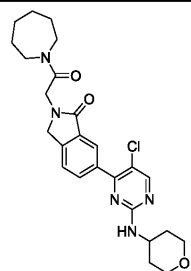
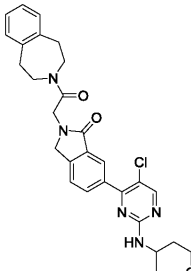
[2973]

34		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- 메틸-N-(2,2,2- 트리플루오로에틸)아 세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04- 8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.43 (0.6H, q), 4.19 (1.4H, q), 3.96- 3.85 (3H, m), 3.41-3.31 (2H, m), 3.19 (2H, s), 2.95 (1H, s), 1.86- 1.83 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	499
35		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2- 페닐프로판-2- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38-7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22-7.08 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.91-3.83 (3H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 (6H, s), 1.56-1.45 (2H, m).	520
36		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2,6- 디메틸옥산-4- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.26 (0.5H, d), 8.06 (0.5H, d), 8.02 (1H, br. s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, d), 4.20 (2H, d), 4.05- 4.01 (0.5H, m), 3.94-3.90 (0.5H, m), 3.88-3.81 (3H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.74 (1H, dd), 1.60-1.47 (3H, m), 1.34-1.26 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.01-0.95 (1H, m).	514

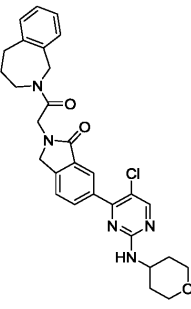
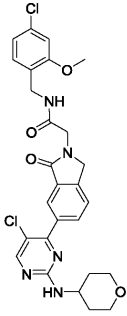
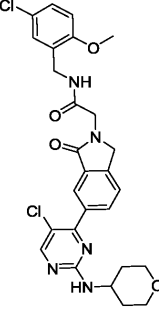
[2974]

37		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2- 메틸옥산-4- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.27 (0.8H, d), 8.10 (0.2H, d), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.60 (1.6H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.26 (1.6H, s), 4.17 (0.4H, s), 4.03-4.02 (1H, m), 3.94-3.85 (3H, m), 3.7 4-3.64 (3H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.69-1.47 (5H, m), 1.44-1.36 (1H, m), 1.06 (3H, d).	500
38		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(3,3- 디플루오로-1-메틸 시클로부틸)아세트아 미드	(DMSO-d6) 8.49 (2H, d), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.98-3.83 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.95-2.84 (2H, m), 2.69-2.54 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.43 (3H, s).	506
39		2-(2-{8-아자비시클로 [3.2.1]옥탄-8-일}-2- 옥소에틸)-6-{5-클로로- 2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.61 (2H, s), 4.32-4.47 (4H, m), 3.85-3.97 (3H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.42-1.86 (13H, m).	496

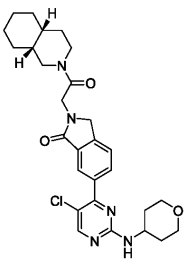
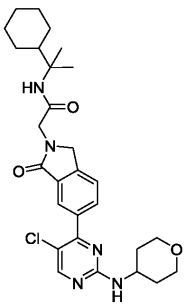
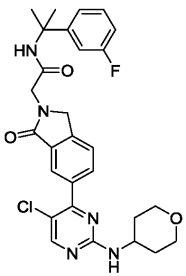
[2975]

40		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- 메틸-N-(2-페닐 에틸)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.19-7.37 (5H, m), 4.51 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.85-3.98 (3H, m), 3.60 (1H, br. t), 3.51 (1H, br. t), 3.35-3.40 (2H, m), 3.01 (1.5H, s), 2.91 (1H, br. t), 2.88 (1.5H, s), 2.77 (1H, br. t), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m).	520
41		2-[2-(아제판-1-일)-2- 옥소에틸]-6-{5-클로로- 2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.99-3.86 (3H, m), 3.52 (2H, t), 3.46-3.34 (4H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.78-1.73 (2H, m), 1.66-1.45 (8H, m).	484
42		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (2,3,4,5-테트라히드로- 1H-3-벤즈아제판-3- 일)에틸]-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.23-7.08 (4H, m), 4.56 (4H, d), 3.98-3.82 (3H, m), 3.70-3.54 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.00-2.95 (2H, m), 2.88-2.83 (2H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m).	532

[2976]

43		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-2-벤즈아제핀-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.06-7.88 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.45-7.41 (0.5H, m), 7.26-7.06 (3.5H, m), 4.69 (1H, s), 4.50-4.44 (5H, m), 3.97-3.74 (5H, m), 3.36 (2H, t), 3.02-2.96 (2H, br. m), 1.89-1.75 (3H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m).	532
44		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-클로로-2-메톡시페닐)메틸]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.49 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556
45		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(5-클로로-2-메톡시페닐)메틸]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	556

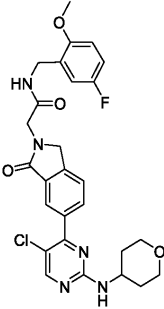
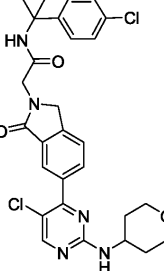
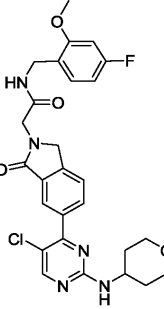
[2977]

46		2-{2-[(4aR,8aR)-데카히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 1.26-1.80 (m, 15H).	524
47		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실프로판-2-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 3H), 1.59-1.78 (m, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.05-1.20 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 2H).	526
48		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-플루오로페닐)프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	538

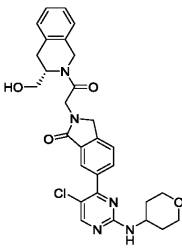
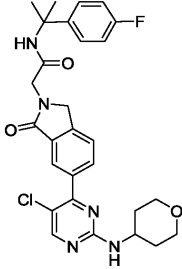
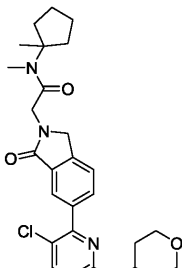
[2978]

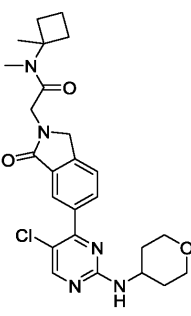
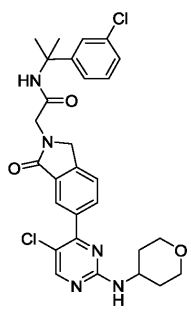
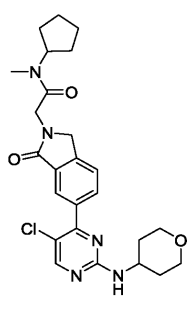
49		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1,2,3,4- 테트라히드로 나프탈렌-1-일] 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532
50		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1,2,3,4- 테트라히드로 나프탈렌-1-일] 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H).	532
51		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2,3- 디히드로-1H-인텐-2- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (dd, 2H), 2.80 (dd, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518

[2979]

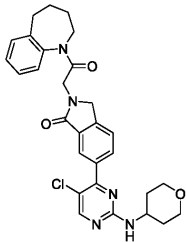
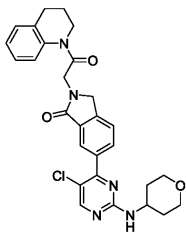
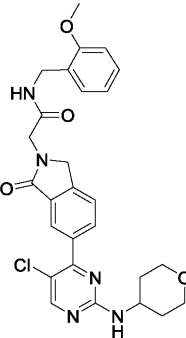
52		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4-일]아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(5- 플루오로-2-메톡시 페닐)메틸] 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.53 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	540
53		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4-일]아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[2- (4-클로로페닐)프로판- 2-일]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 8H).	554
54		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4-일]아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(4- 플루오로-2-메톡시 페닐)메틸] 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540

[2980]

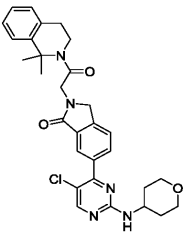
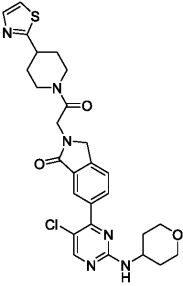
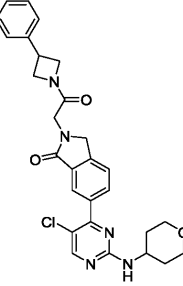
55		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d₆, VT T=353K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 4H), 5.00 - 4.75 (br. s, 3H), 4.62 - 4.60 (m, 4H), 4.52 - 4.17 (br. s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (br. s, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H).	548
56		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]아세트아미드	DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H).	538
57		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(1-메틸시클로펜틸)아세트아미드	DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 6H), 1.19 (s, 3H).	498

58		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(1-메틸시클로부틸)아세트아미드	(DMSO-d ₆ , VT T=353K) 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (br. s, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (br. s, 3H).	484
59		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-클로로페닐)프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d ₆) 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.47-1.57 (m, 2H).	554
60		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로펜틸-메틸아세트아미드	(DMSO-d ₆ , VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.42 (ddd, 2H), 2.85 (s (br), 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 6H).	484

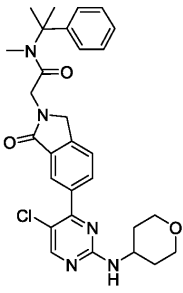
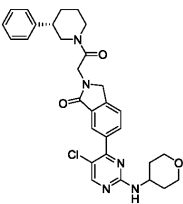
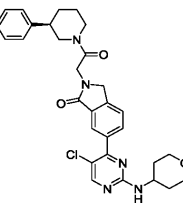
[2982]

61		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 4.66 - 4.47 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.34 - 1.31 (m, 1H).	532
62		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 4.61 (s, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.75 (dd, 2H), 3.37 (dd, 2H), 2.75 (dd, 2H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).	518
63		2-(6-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.47-8.44 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 4H), 3.96-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.57 (m, 2H).	522

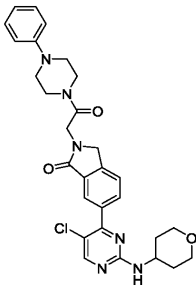
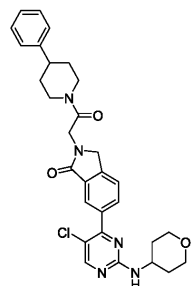
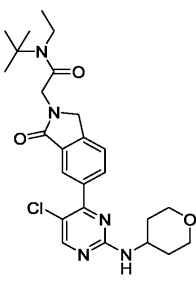
[2983]

64		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1,1-디메틸-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.57-4.56 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.57-1.48 (m, 2H).	546
65		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[4-(1,3-티아졸-2-일)피페리딘-1-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.42-3.22 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 3H).	553
66		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(3-페닐아제티딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26-4.36 (m, 4H), 3.84-3.98 (m, 5H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	518

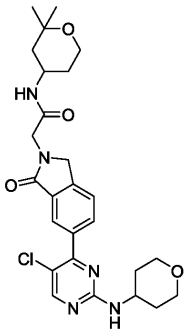
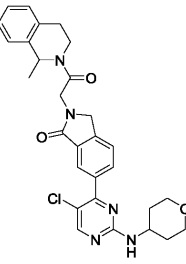
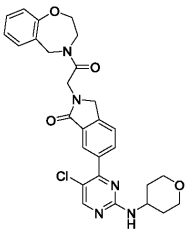
[2984]

67		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-페닐프로판-2-일) 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (br. s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 4H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).	534
68		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-[(3S)-3-페닐피페리딘-1-일]에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	546
69		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-[(3R)-3-페닐피페리딘-1-일]에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 4.60 - 4.35 (m, 5H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).	546

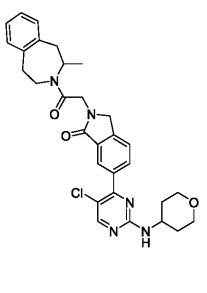
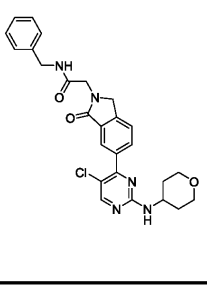
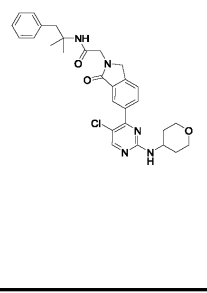
[2985]

70		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br. s), 7.24 (2H, dd), 6.98 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.95 - 3.91 (1H, m), 3.88 - 3.85 (2H, m), 3.69 - 3.67 (2H, m), 3.63 - 3.61 (2H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 3.23 - 3.21 (2H, m), 3.15 - 3.13 (2H, m), 1.87 - 1.83 (2H, m), 1.58 - 1.49 (2H, m).	547
71		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.33 - 7.18 (5H, m), 4.59 (2H, s), 4.53 - 4.47 (3H, m), 4.05 (1H, d), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 3.19 (1H, t), 2.83 - 2.66 (2H, m), 1.86 - 1.79 (4H, m), 1.68 - 1.64 (1H, m), 1.58 - 1.48 (3H, m).	546
72		N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-에틸아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.96 - 3.86 (3H, m), 3.46 - 3.35 (4H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.58 - 1.54 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.23 (3H, t).	486

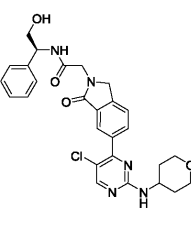
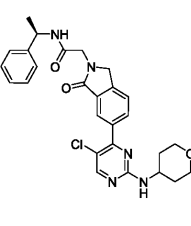
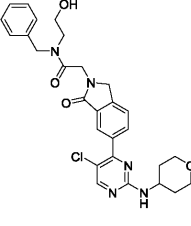
[2986]

73		2-{6-[5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일}-N-(2,2- 디메틸옥산-4- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98 - 3.86 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.84 (2H, m), 1.71 - 1.66 (2H, m), 1.58 - 1.48 (2H, m), 1.36 - 1.20 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.14 (3H, s).	514
74		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-(1-메틸- 1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀 린-2-일)-2-옥소에틸]- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.04- 8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.27-7.14 (4H, m), 5.43 (0.75H, q), 5.24 (0.25H, q), 4.72-4.47 (4H, m), 4.42-4.37 (0.5H, m), 3.97-3.83 (4H, m), 3.59-3.52 (0.5H, m), 3.37 (2H, t), 3.14- 2.75 (2H, m), 1.86-1.83 (2H, br. m), 1.57-1.47 (3H, m), 1.38 (2H, d). (회전이성질체의 혼합물이 관찰됨).	532
75		6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (2,3,4,5-테트라히드로- 1,4-벤조사제핀-4- 일)에틸]-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.44 (1H, s), 8.02- 7.93 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.61 (1H, br. s), 7.47-7.45 (0.5H, m), 7.29-7.17 (1.5H, m), 7.11-6.97 (2H, m), 4.73 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.53-4.50 (4H, m), 4.21-4.19 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.97-3.80 (5H, m), 3.36 (2H, t), 1.89-1.79 (2H, m), 1.57- 1.47 (2H, m).	534

[2987]

76		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.15-6.99 (m, 4H), 4.81-4.71 (m, 0.5H), 4.57-4.25 (m, 5H), 3.97-3.85 (m, 3.5H), 3.45-3.34 (m, 2.5H), 3.06-2.82 (m, 4.5H), 1.88-1.81 (m, 2H), 2.57-1.47 (m, 2H), 1.10 (d, 1.3H), 0.98 (d, 1.7H). (회전이성질체의 혼합물이 관찰됨).	546
77		N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	(DMSO-d6) 8.63 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	492
78		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-1-페닐 프로판-2-일) 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).	534

[2988]

79		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-2-히드록시-1- 페닐 에틸]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	522
80		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-페닐에틸] 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.42 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).	506
81		N-벤질-2-(6-{5-클로로- 2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2- 히드록시에틸) 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 5H), 5.03 (t, 0.8H), 4.74-4.48 (m, 6.2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.52 (qd, 2H).	536

[2989]

82		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S,2R)-2-히드록시- 2,3-디히드로-1H-인덴- 1-일]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 5.22 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H).	534
83		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(1- 페닐시클로부틸) 아세트아미드	(DMSO-d6) 8.79 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.32 (2H, dd), 7.26 - 7.13 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.90 (3H, dd), 3.39 (2H, d), 2.48 - 2.40 (4H, m), 2.09 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.76 (3H, m), 1.53 (2H, m).	532
84		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(3- 페닐옥세탄-3- 일)아세트아미드	(DMSO-d6) 9.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	534

[2990]

85		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-[1-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로-2H-이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.29-7.15 (m, 4H), 5.44 (t, 0.6H), 5.35 (t, 0.4 H), 5.14-5.11 (m, 0.6H), 4.90-4.87 (m, 0.4H), 4.75-4.44 (m, 4.5H), 3.97-3.61 (m, 6H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 1.5H), 2.79-2.76 (m, 1H), 1.86-1.83 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H) (회전이성질체의 혼합물이 관찰됨).	548
86		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드	(DMSO-d6) 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.01 (t (br), 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	548

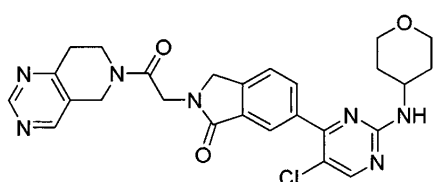
[2991]

87		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-[1-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, ddd), 7.73 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.22 - 7.02 (4H, m), 5.11 (0.6H, dd), 4.77 (0.6H, d), 4.62 - 4.34 (3.8H, m), 4.00 - 3.34 (11H, m), 3.25 - 3.10 (1H, m), 3.02 (1H, t), 2.92 - 2.74 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (회전이성질체의 3:2 혼합물이 관찰됨).	562

[2992]

[2993] 실시예 88

[2994] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{5H,6H,7H,8H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[2995]

[2996] HATU (0.079 g, 0.21 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-

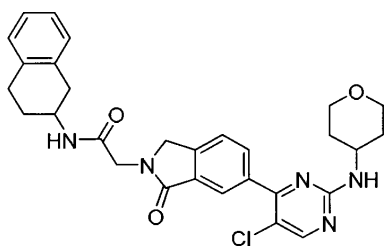
2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (0.08 g, 0.20 mmol), 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘 (0.028 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA (0.036 mL, 0.21 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘 (8.05 mg, 0.060 mmol)에 이어서 HATU (0.023 g, 0.060 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 2.75시간 동안 교반하였다. 추가 부분의 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘 (0.081 g, 0.60 mmol), HATU (0.079 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA (0.139 mL, 0.79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척한 다음, 건조시켰다 (MgSO₄). 산성 수성 층을 2N NaOH의 첨가에 의해 pH 8-9로 염기성화시키고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% MeOH)에 의해 정제하여 무색 고체를 수득하였다. 생성물을 MeOH 중에 용해시키고 SCX로 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 화합물을 MeOH 중 1% NH₃으로 용리시켜 무색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM (및 몇 방울의 MeOH) 중에 용해시키고, 용액을 탈지면을 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.022 g, 20%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[2997] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.28 (d (br), 1H), 4.78 (s (br), 2H), 4.61 (m, 4H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.38-3.86 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H).

[2998] LC-MS: [M+H]⁺ = 520.

[2999] 실시예 89

[3000] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)아세트아미드



[3001]

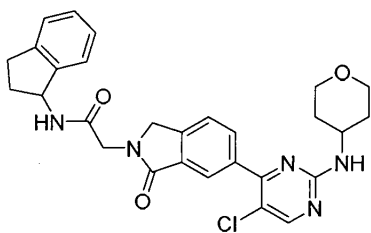
[3002] HATU (0.079 g, 0.21 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (0.08 g, 0.20 mmol), 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-아민 (0.031 g, 0.21 mmol) 및 DIPEA (0.036 mL, 0.21 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 생성된 농후한 현탁액을 1N HCl로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물, NaHCO₃, 물로 연속적으로 세척하고, 흡인 하에 건조하였다. 생성된 고체를 진공 오븐 중에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (0.096 g, 90%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3003] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-4.05 (m, 4H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H).

[3004] LC-MS: [M+H]⁺ = 532.

[3005] 실시예 90

[3006] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트아미드



[3007]

[3008]

염기로서 디이소프로필에틸아민 및 용매로서 DMF를 사용하여 실시예 2에 따라 제조하였다. 이 경우에, 크로마토그래피에 의해 정제한 후 수득한 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 추가로 1N HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[3009]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.18-7.27 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H).

[3010]

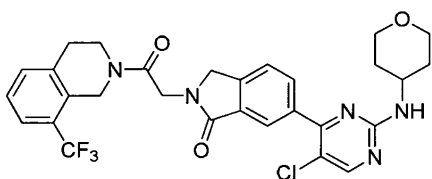
LC-MS: [M+H]⁺ = 518.

[3011]

실시예 91

[3012]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-옥소-2-[8-(트리플루오로 메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3013]

[3014]

염기로서 디이소프로필에틸아민 및 용매로서 DMF를 사용하여 실시예 2에 따라 제조하였다. 이 경우에, 크로마토그래피에 의해 정제한 후 수득한 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 추가로 1N HCl, 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

[3015]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H) (2개의 양성자는 물 피크에 의해 중첩됨).

[3016]

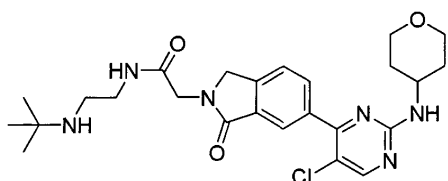
LC-MS: [M+H]⁺ = 586.

[3017]

실시예 92

[3018]

N-[2-(tert-부틸아미노)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3019]

[3020]

포름산 중 tert-부틸 N-[2-[N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드]에틸]카르바메이트 (제조예 60, 63 mg, 0.105 mmol)의 혼합물 (1 mL)을

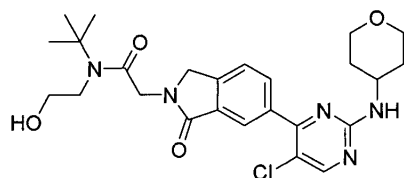
3시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (20 mL) 중 탄산나트륨 (3 g, 28.3 mmol)의 교반된 수성 용액에 적가하고, 에틸 아세테이트 (20 mL에 이어서 2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 4 g 칼럼, 디클로로메탄 중 7M 메탄올성 암모니아 용액 0 - 5%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 56%)을 무색 발포체로서 수득하고, 예측된 N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-아미노에틸)아세트아미드는 수득되지 않았다.

[3021] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 3H), 1.00 (s, 9H).

[3022] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$.

[3023] 실시예 93

[3024] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시에틸)아세트아미드



[3025]

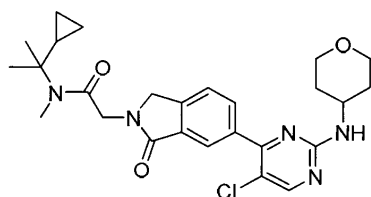
[3026] THF 중 1M TBAF (70.1 μl , 0.070 mmol)를 0°C에서 무수 THF (1 mL) 중 N-tert-부틸-N-{2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]에틸}-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드 (제조예 61, 36 mg, 0.058 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (46 mg)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , EtOAc 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 무색 유리를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 건조시켜 표제 화합물 (13 mg, 44%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3027] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 8.02-8.01 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.53 (d, 4H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[3028] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502$.

[3029] 실시예 94

[3030] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로프로필프로판-2-일)-N-메틸아세트아미드



[3031]

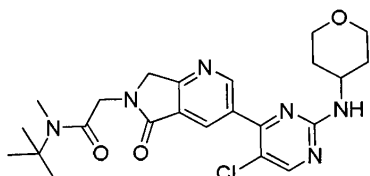
[3032] 실시예 2에 따라 제조하였다. 크로마토그래피 (SiO_2)에 의한 정제에 따라, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (배리안, 염기성 (0.1% 중탄산암모늄), 염기성, 워터스 엑스-브리지 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 물 중 20-50% MeCN)에 의해 정제하였다.

[3033] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 0.53 - 0.48 (m, 2H), 0.41 - 0.37 (m, 2H).

[3034] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498$.

[3035] 실시예 95

[3036] N-tert-부틸-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-메틸아세트아미드



[3037]

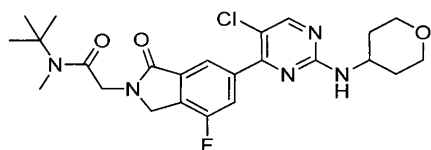
[3038] N,2-디메틸프로판-2-아민 (0.015 mL, 0.13 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.2 mmol)에 이어서 HATU (52 mg, 0.14 mmol)를 DMF (2 mL) 중 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산 (제조예 9) (41 mg, 0.088 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)와 NH_4Cl 의 포화 용액 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 NH_4Cl (20 mL), 물 (2 x 20 mL), 포화 NaHCO_3 (2 x 20 mL) 및 염수 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 39%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3039] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.10 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, s), 4.58 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.02 - 3.82 (3H, m), 3.38 (2H, t), 2.93 (3H, s), 1.86 (2H, br. d), 1.53 (2H, m), 1.36 (9H, s).

[3040] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$.

[3041] 실시예 96

[3042] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[3043]

[3044] 디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.64 mmol)을 DCM (1.8 mL) 및 DMF의 혼합물 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일)아세트산 (제조예 16) (90 mg, 0.21 mmol) 및 HATU (98 mg, 0.26 mmol)의 현탁액 (0.2 mL)에 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 후, N-tert-부틸-메틸아민 (0.028 mL, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염산 (1 M, 50 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (50 mL), 염수 (3x50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 추가의 표제 화합물 (72 mg, 67%)을 무색 고체로서 수득하였다.

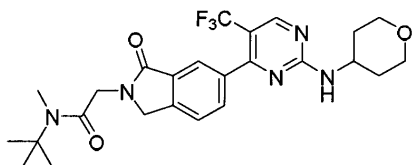
[3045] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.98-3.89 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.43-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60-1.46

(2H, m), 1.35 (9H, s).

[3046] LC-MS: $[M+H]^+ = 490$.

[3047] 실시예 97

[3048] N-tert-부틸-N-메틸-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3049]

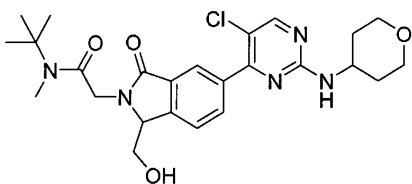
[3050] DCM (2.7 mL) 및 DMF (0.3 mL) 중 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 19) (73 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액을 트리에틸아민 (70 μ L, 0.50 mmol), N-tert-부틸-메틸아민 (21 μ L, 0.17 mmol) 및 HATU (70 mg, 0.18 mmol)로 처리하였다. 2시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 1 M 염산 (30 mL)로 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (30 mL), 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 희석하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 유리를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 건조시켜 표제 화합물 (46 mg, 54%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3051] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 8.72-8.67 (1H, m), 8.23 (1H, dd), 7.76-7.72 (3H, m), 4.53 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.11-3.81 (3H, m), 3.43-3.31 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.89-1.80 (2H, br. m), 1.62-1.49 (2H, m), 1.35 (9H, s).

[3052] LC-MS: $[M+H]^+ = 506$.

[3053] 실시예 98

[3054] N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[3055]

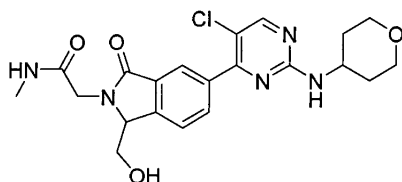
[3056] 트리플루오로아세트산 (0.12 mL, 1.5 mmol)을 0°C에서 DCM (0.9 mL) 중 N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드 (제조예 27, 50 mg, 0.075 mmol, 90% 순도)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 차가운 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (20 mL)에 첨가하고, DCM (2x15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 합하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC (산성 방법, 20-50% MeCN)에 의해 표제 화합물 (13 mg, 34%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3057] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 8.45 (1H, s), 8.03-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.00 (1H, t), 4.69 (1H, t), 4.57 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00-3.81 (5H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (9H, s).

[3058] LC-MS: $[M+H]^+ = 502$.

[3059] 실시예 99

[3060] 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[3061]

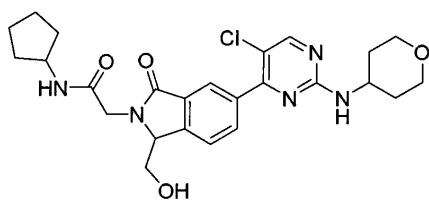
[3062] 표제 화합물을 무색 고체로서의 실시예 98 (6 mg, 18%)의 부산물로서 수득하였다.

[3063] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.02-7.96 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.60 (1H, d), 5.14 (1H, dd), 4.75 (1H, t), 4.34 (1H, d), 4.07 (1H, d), 3.91 (5H, m), 3.38 (2H, t), 2.63 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, m).

[3064] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446$.

[3065] 실시예 100

[3066] 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(히드록시메틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥틸아세트아미드



[3067]

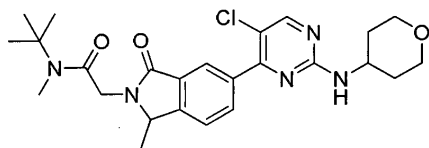
[3068] 수산화리튬의 용액 (1 M 수성, 0.24 mL, 0.24 mmol)을 THF (3.5 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (제조예 26, 130 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 1 M 염산에 의해 pH ~3로 산성화시켰다. 생성된 무색 침전물을 물 (5 mL)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 DCM (4 mL) 중에 현탁시켰다. HATU (108 mg, 0.285 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.048 mL, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 시클로헥틸아민 (0.026 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M 염산 (20 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL), 염수 (3x10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.37 mL, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 메탄올 (0.9 mL) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (99 mg, 0.71 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM 중 물 (10 mL) 및 10% 메탄올 (10 mL) 중에 재용해시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM 중 10% 메탄올 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 뜨거운 에탄올 (~5 mL)로부터 재결정화하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에탄올 (2 mL)로 세정하여 표제 화합물 (60 mg, 50%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3069] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.45 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05-7.91 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.59 (1H, d), 4.75 (1H, t), 4.32 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.98-3.82 (5H, m), 3.55-3.30 (3H, m), 1.91-1.75 (5H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.60-1.34 (6H, m).

[3070] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

[3071] 실시예 101

[3072] N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[3073]

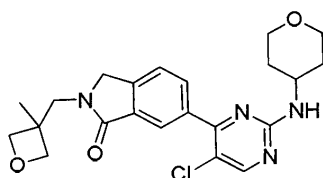
[3074] 트리플루오로아세트산 (0.05 mL, 0.6 mmol)을 DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트 (제조예 32, 20 mg, 0.042 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (3x5 mL)에 이어서 디에틸 에테르 (5 mL)와 공비혼합하였다. 잔류물을 DMF (0.5 mL) 중에 용해시켰다. N-tert-부틸-메틸아민 (0.005 mL, 0.04 mmol)을 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (0.015 mL, 0.084 mmol) 및 HATU (16 mg, 0.042 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 1 M 염산 (5 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-3% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 75%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3075] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, br. s), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, br. d), 4.70 (1H, qt), 4.57 (1H, d), 4.11 (1H, d), 3.93 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.37 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.34 (9H, s).

[3076] LC-MS: [M+H]⁺ = 486.

[3077] 실시예 102

[3078] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3079]

[3080] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 53, 249 mg, 0.684 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.36 mL, 2.1 mmol)의 교반 용액을 옥산-4-아민 (0.21 mL, 2.1 mmol)으로 처리하고, 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 염수 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 50-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (106 mg, 36%)을 크림 분말로서 수득하였다.

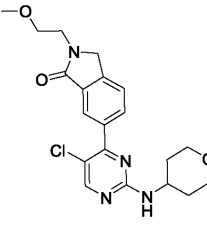
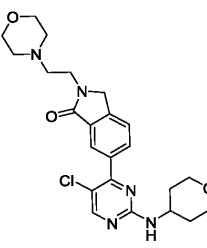
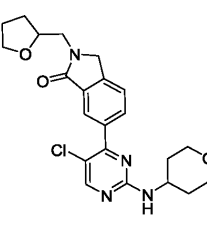
[3081] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.60 - 4.52 (4H, m), 4.30 (2H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.79 (2H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.24 (3H, s).

[3082] LC-MS: [M+H]⁺ = 429.

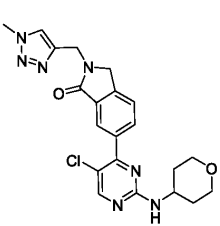
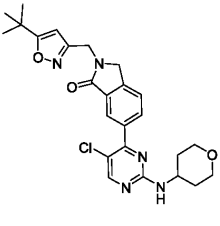
[3083] 실시예 103-107

[3084]

실시예 102과 유사한/비슷한 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
103		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(CDCl ₃): 8.30 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.15 (1H, br. d), 4.60 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.99 (2H, dt), 3.83 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.37 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.56 (2H, m).	403
104		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆) 8.45 (1H, br. s), 8.01 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.86-3.96 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.39 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.44 (4H, m), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, ddd).	458
105		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(옥솔란-2-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, br. s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.68 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.08 (1H, m), 3.84-3.96 (3H, m), 3.80 (1H, dd), 3.66 (2H, m), 3.55 (1H, dd), 3.39 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.84 (4H, m), 1.48-1.62 (3H, m).	429

[3085]

106		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	DMSO-d ₆): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.46 (2H, m).	440
107		2-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	DMSO-d ₆): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, d), 6.22 (1H, s), 4.79 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.27 (9H, s).	482

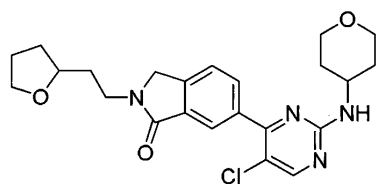
[3086]

[3087]

실시예 108

[3088]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(2-(옥솔란-2-일)에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3089]

[3090]

실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에, 반응을 1,4-디옥산 중에 60℃에서 18시간 동안 수행하였다.

[3091]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 5.15 (1H, d), 4.49 (2H, s), 4.07-3.96 (3H, m), 3.90-3.85 (2H, m), 3.77-3.70 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.07 2.02 (3H, m), 1.95-1.87 (4H, m), 1.61-1.49 (3H, m).

[3092]

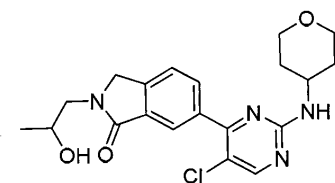
LC-MS: [M+H]⁺ = 443.

[3093]

실시예 109

[3094]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-히드록시프로필)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3095]

[3096]

실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 반응을 1,4-디옥산 중 80℃에서 18시간 동안 수행하였다.

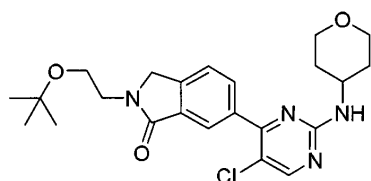
[3097]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.88 (1H, d), 4.65 (2H, d), 4.00-3.77 (4H, m), 3.55-3.33 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.08 (3H, d).

[3098] LC-MS: $[M+H]^+ = 403$.

[3099] 실시예 110

[3100] 2-[2-(tert-부톡시)에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3101]

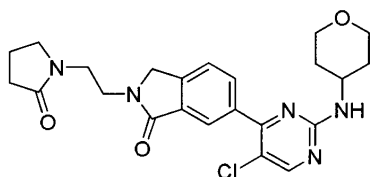
[3102] 실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 반응을 1:1 EtOH:디옥산 중 80℃에서 18시간 동안 수행하였다.

[3103] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.64 (2H, s), 3.83-3.97 (3H, m), 3.65 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.35-3.40 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 1.47-1.58 (2H, m), 1.13 (9H, s).

[3104] LC-MS: $[M+H]^+ = 445$.

[3105] 실시예 111

[3106] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3107]

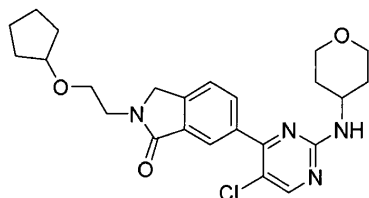
[3108] 실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 반응을 1,4-디옥산 중에 60℃에서 2일 동안 수행하였다.

[3109] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.56 (2H, s), 4.07-3.96 (3H, m), 3.85-3.82 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 3.57-3.51 (4H, m), 2.25-2.21 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.61-1.54 (2H, m).

[3110] LC-MS: $[M+H]^+ = 456$.

[3111] 실시예 112

[3112] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(시클로펜틸옥시)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3113]

[3114] 실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 반응물을 1:1 EtOH:디옥산 중에서 80℃에서 18시간 동안 수행하였다. 추가의 옥산-4-아민 (1.5 당량) 및 DIPEA (2.55 당량)을 18시간 후에 첨가하고, 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반하였다.

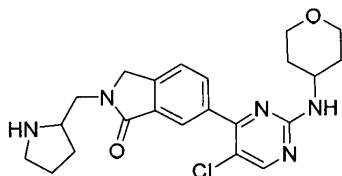
[3115] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.67 - 7.52 (1H, m), 4.61 (2H, s), 3.98 - 3.81 (4H, m), 3.68 (2H, t), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.85 (2H, br.

d), 1.71 - 1.39 (^{10}H , m).

[3116] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457$.

[3117] 실시예 113

[3118] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(피롤리딘-2-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3119]

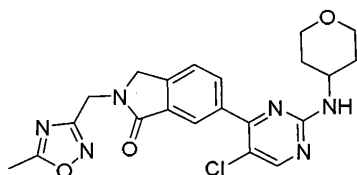
[3120] 디클로로메탄 (1 mL) 중 tert-부틸 2-[(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)메틸]피롤리딘-1-카복실레이트 (제조예 163, 35 mg, 0.066 mmol)의 교반 용액을 TFA (1 mL)로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (5 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (5 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 디클로로메탄 중 0-10% 7M 메탄올성 암모니아 용액)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 73%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[3121] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.77 - 4.52 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (1H, dd), 3.45 - 3.35 (4H, m), 2.87 - 2.69 (2H, m), 1.90 - 1.31 (9H, m).

[3122] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$.

[3123] 실시예 114

[3124] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3125]

[3126] 디클로로메탄 (1 mL) 중 6-(5-클로로-2-[(2,4-디메톡시페닐)메틸](옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-[(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (11 mg, 0.019 mmol)의 교반 용액을 TFA (1 mL)로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 중 진공 및 용해된 (5 mL) 하에 농축시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (5 mL), 염수 (5 mL) 및 여과된 내지 상-분리 카트리지로 세척한 다음, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 디클로로메탄 중 0-5% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.7 mg, 68%)을 황색 분말로서 수득하였다.

[3127] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.63 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.57 (3H, s), 1.88-1.80 (2H, m), 1.59-1.45 (2H, m).

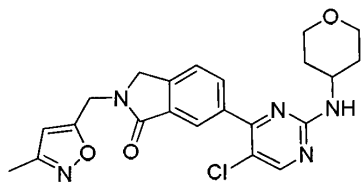
[3128] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441$.

[3129] 실시예 115-117

[3130] 상기 실시예 114에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라서 제조하였다.

[3131] 실시예 115

[3132] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3133]

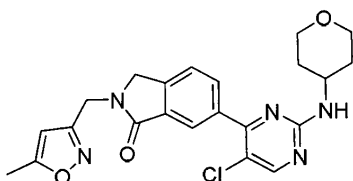
[3134] 이 경우에, 생성물을 워터스 X셀렉트 CSH C18 OBD, 130Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상에 역상 정제용 HPLC에 의해 용리액으로서 둘 다 28 ml/분에서 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세트니트릴의 25에서 45%까지의 구배를 사용하여 정제한 다음, 깨끗한 분획을 증발시키고, 연속적으로 MeCN 및 디에틸 에테르와 공비혼합시켰다.

[3135] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.35 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.96-3.80 (3H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.89-1.79 (2H, m), 1.60-1.44 (2H, m).

[3136] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440$.

[3137] 실시예 116

[3138] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



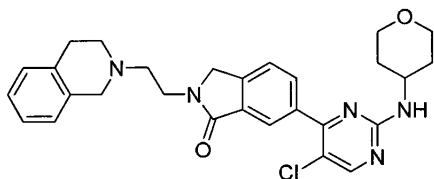
[3139]

[3140] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.78 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.98-3.82 (3H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.37 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60-1.43 (2H, m).

[3141] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440$.

[3142] 실시예 117

[3143] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



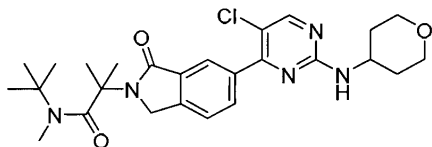
[3144]

[3145] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.13 - 7.00 (4H, m), 4.65 (2H, s), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.78 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.83 - 2.71 (6H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m).

[3146] LC-MS: $[M+H]^+ = 504$.

[3147] 실시예 118

[3148] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N,2-디메틸프로판아미드



[3149]

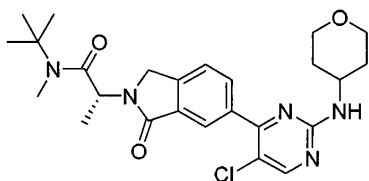
[3150] 생성물을 실시예 2에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다. 이 경우에, 1시간 후, 추가의 N,2-디메틸프로판-2-아민 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 추가의 N,2-디메틸프로판-2-아민 (1.2 당량), 및 HATU (1.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 최종 1.2 당량의 N,2-디메틸프로판-2-아민 (1.2 당량)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다.

[3151] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 8H), 1.34 (s, 9H).

[3152] LC-MS: $[M+H]^+ = 500$.

[3153] 실시예 119

[3154] (2R)-N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸프로판아미드



[3155]

[3156] 생성물을 실시예 2에 기재된 유사한/비슷한 절차에 따라 제조하였다.

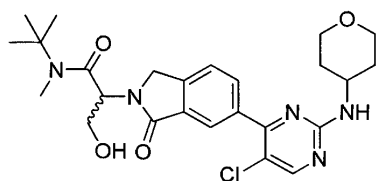
[3157] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.44 (1H, s), 8.04-8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 5.26 (1H, q), 4.60 (1H, d), 4.52 (1H, d), 3.98 - 3.79 (3H, m), 3.43-3.30 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 1.36-1.32 (^{12}H , m).

[3158] LC-MS: $[M+H]^+ = 486$.

[3159] 주: 최종 생성물의 키랄 HPLC 분석으로 나타난 바와 같이 생성물을 반응 동안 부분적으로 에피머화할 수 있었다.

[3160] 실시예 120

[3161] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-메틸프로판아미드



[3162]

[3163]

TBAF (THF 중 1M, 0.055 mL, 0.055 mmol)을 THF (0.5 mL) 중 (2S)-N-tert-부틸-3-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸프로판아미드 (제조예 164, 28 mg, 0.045 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 실리카에 흡수시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 55%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3164]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.46 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 5.24 (1H, dd), 7.93 (1H, t), 4.61 (2H, s), 3.71-3.97 (5H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 2.97 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.35 (9H, s).

[3165]

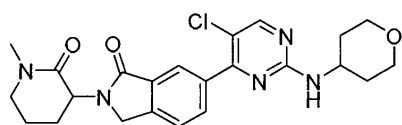
LC-MS: [M+H]⁺ = 502.

[3166]

실시예 121

[3167]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3168]

[3169]

1,4-디옥산 (2 mL) 및 물 (0.6 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (0.13 mL, 1.17 mmol), 2-(1-메틸-2-옥소피페리딘-3-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 109) (288 mg, 0.78 mmol) 및 탄산칼륨 (215 mg, 1.56 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (45 mg, 0.039 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산 (5 mL) 및 옥산-4-아민 (0.14 mL, 1.4 mmol) 중에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.30 mL, 1.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 M 염산 (25 mL)으로 세척하였다. 산성 수성 상을 2 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-10% 메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 25%)을 연황색 발포체로서 수득하였다.

[3170]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.63 (1H, s), 4.75 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.78 (3H, m), 3.41-3.33 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 2.04-1.93 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).

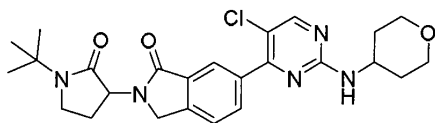
[3171]

LC-MS: [M+H]⁺ = 456.

[3172]

실시예 122

[3173] 2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3174]

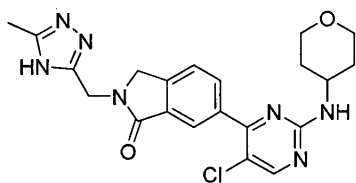
[3175] 실시예 121에 따라 2-(1-tert-부틸-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 108) (150 mg, 0.38 mmol)로부터 제조하였다. 표제 화합물 (96 mg, 50%)을 연황색 발포체로서 수득하였다.

[3176] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, s), 4.94 (1H, dd), 4.62 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.81 (3H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.54 (2H, dt), 1.37 (9H, s).

[3177] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

[3178] 실시예 123

[3179] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3180]

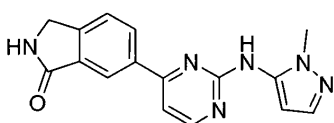
[3181] 트리에틸아민 (0.065 mL, 0.47 mmol), 아세트산암모늄 (120 mg, 1.55 mmol) 및 실리카 겔 (120 mg)을 DMF (2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트하이드라지드 (제조예 111) (66 mg, 0.16 mmol) 및 메틸 에탄아미도티오에이트 히드로아이오다이드 (36 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 120°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (20 mL) 및 염수 (2x20 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 무색 유리를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 건조시켜 표제 화합물 (36 mg, 52%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3182] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.50 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 4.74 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.97-3.85 (3H, m), 3.37 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.84 (2H, br. d), 1.57-1.47 (2H, m).

[3183] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440$.

[3184] 실시예 124

[3185] 6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3186]

[3187] 4-클로로-N-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2-아민 (제조예 113) (250 mg, 1.19 mmol, 70% 순도), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 63) (773 mg, 2.39

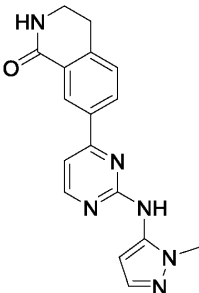
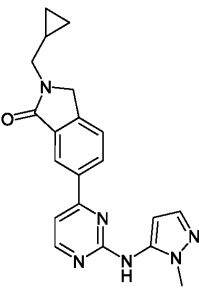
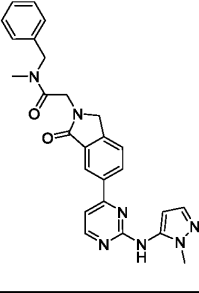
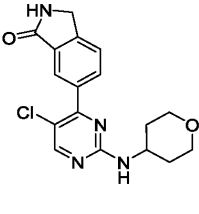
mmol), K_2CO_3 (330 mg, 2.39 mmol) 및 1,4-디옥산: 물 (3: 1, 4 mL)의 교반 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소 하에 90℃에서 총 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (46 mg, 12%)을 수득하였다.

[3188] ^1H NMR (400 MHz, $Me-d_3$ -OD): 8.54 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 6.39 (1H, d), 4.56 (2H, s), 3.80 (3H, s).

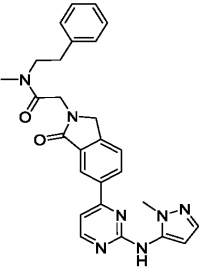
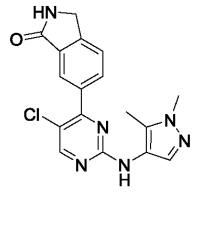
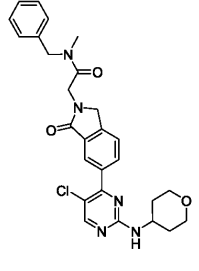
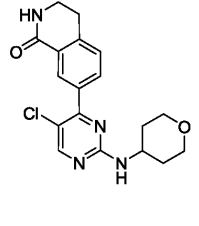
[3189] MS: $[M+H]^+ = 307$.

[3190] 실시예 125-135

[3191] 실시예 124와 유사한 절차를 사용하여 상응하는 보로네이트 에스테르 및 치환된 4-클로로피리미딘으로부터 제조하였다.

실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
125		7-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온	($Me-d_3$ -OD): 8.71 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 7.48-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 6.38 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.09 (2H, t).	321
126		2-(시클로프로필 메틸)-6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	($Me-d_3$ -OD): 8.52-8.50 (2H, m), 8.38 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.46 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.72 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.54 (2H, d), 1.20-1.11 (1H, m), 0.68-0.60 (2H, m), 0.44-0.37 (2H, m).	361
127		N-벤질-N-메틸-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	($Me-d_3$ -OD): 8.55 (0.6H, d), 8.51 (1.4H, dd), 8.42-8.37 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.52-7.26 (8H, m), 6.39 (1H, d), 4.73 (0.7H, s), 4.70 (1.3H, s), 4.67-4.63 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s).	468
128		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	($Me-d_3$ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.57 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, dd), 1.69-1.57 (2H, m).	345

[3192]

129		N-메틸-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐에틸) 아세트아미드	(Me-d ₃ -OD): 8.55-8.48 (2H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.49-7.43 (2H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.34-7.19 (4H, m), 6.39 (1H, dd), 4.58 (1H, s), 4.52 (1H, s), 4.35 (1H, s), 4.14 (1H, s), 3.80 (1.7H, s), 3.79 (1.3H, s), 3.71 (1H, t), 3.64 (1H, t), 3.07-2.99 (4H, m), 2.89 (1H, t).	482
130		6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆): 9.05 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s), 4.47 (2H, s), 3.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).	355
131		N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드	(Me-d ₃ -OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.13-8.03 (1H, m), 7.76-7.60 (1H, m), 7.44-7.27 (5H, m), 4.72 (2H, d), 4.68-4.63 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.98 (2H, dt), 3.54 (2H, dt), 3.09 (2H, s), 2.98 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.56 (2H, m).	504
132		7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온	(DMSO-d ₆): 8.42 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.59-7.51 (1H, m), 7.45 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.45-3.37 (4H, m), 2.99 (2H, t), 1.89-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	359

[3193]

133		tert-부틸 2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트	(CDCl ₃): 8.48 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.24-4.12 (1H, m), 4.07-3.98 (2H, m), 3.66-3.55 (2H, m), 2.11 (2H, d), 1.69-1.55 (2H, m), 1.50 (9H, s).	425
134		tert-부틸 2-(6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트	(Me-d ₃ -OD): 8.49 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.71-4.62 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.16-4.04 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.59 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.71-1.57 (2H, m), 1.51 (9H, s).	443
135		6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-2-옥소-2(1,2,3,4-테트라히드로 이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.52 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.13-8.06 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.25-7.13 (5H, m), 6.38-6.33 (1H, m), 4.75-4.64 (6H, m), 3.83 (2H, q), 3.80-3.73 (3H, m), 3.02 (1H, t), 2.90 (1H, t).	514

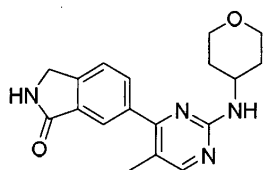
[3194]

[3195]

실시예 136

[3196]

6-(5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 포르메이트 염



[3197]

[3198]

2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 (157 mg, 0.96 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 63) (250 mg, 0.96 mmol), K₂CO₃ (266 mg, 1.93 mmol) 및 1,4-디옥산: 물 (3: 1, 3 mL)의 교반 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 80℃에서 총 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 여과하고, 진공 하에 증발시켜 6-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온을 무색 고체로서 수득하였다. MS: [M+H]⁺ = 260/262. 무수 1,4-디옥산 (1.9 mL) 중 이 물질 (50 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (117 μL, 0.67 mmol)의 용액을 4-아미노옥산 (41 μL, 0.39 mmol)로 처리하고, 반응 바이알로 밀봉하였다. 반응물을 90℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 냉각되도록 하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (7

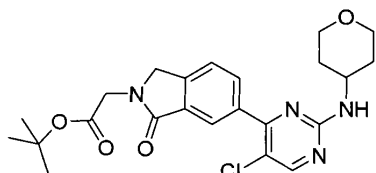
mg, 11%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3199] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.00 (1H, t), 3.97 (1H, t), 3.55 (2H, dt), 2.21 (3H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.55 (2H, m).

[3200] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$.

[3201] 실시예 137

[3202] tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



[3203]

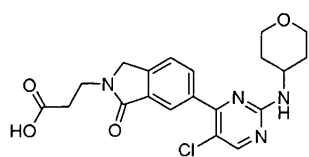
[3204] 무수 1,4-디옥산 (21.9 mL) 중 tert-부틸 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (제조예 3) (1.87 g, 6.58 mmol, ~60% 순도) 및 DIPEA (2.865 mL, 16.44 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 4-아미노옥산(0.998 mL, 9.86 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각되도록 하고, 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 잔류물의 ~100 mg 부분을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (63 mg)로서 수득하였다.

[3205] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.60-3.51 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.51 (9H, s).

[3206] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$.

[3207] 실시예 138

[3208] 3-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산



[3209]

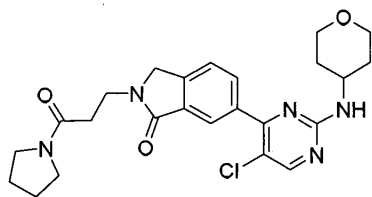
[3210] 무수 1,4-디옥산 (7.5 mL) 중 메틸 3-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로파노에이트 (제조예 125, 550 mg, 1.50 mmol) 및 DIPEA (785 μL, 4.51 mmol)의 교반 용액을 4-아미노옥산(277 μL, 1.95 mmol)로 처리하였다. 반응물을 질소 하에 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각되도록 한 다음, NaOH (3mL, 1M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. pH를 시트르산 (5%, 수성)에 의해 ~pH 5로 조정 한 후, 생성물을 CHCl₃:IPA (3:1, x2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (104 mg, 17%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3211] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (4H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.71 (2H, t), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).

[3212] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$.

[3213] 실시예 139

[3214] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로필]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3215]

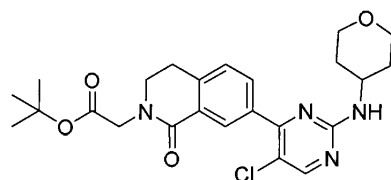
[3216] 질소 하에 무수 1,4-디옥산: DMF (3: 1, 3 mL) 중 3-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산 (실시예 138) (99 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액을 DIPEA (62 μ L, 0.36 mmol), HBTU (138 mg, 0.36 mmol)에 이어서 피롤리딘 (25 μ L, 0.36 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, NaHCO₃ (수성, 포화)을 첨가하여 켄칭하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (69 mg, 61%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3217] ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.10-4.03 (1H, m), 4.02-3.94 (4H, m), 3.58-3.51 (4H, m), 3.43 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.05-1.94 (4H, m), 1.93-1.85 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).

[3218] MS: [M+H]⁺ = 470.

[3219] 실시예 140

[3220] tert-부틸 2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세테이트



[3221]

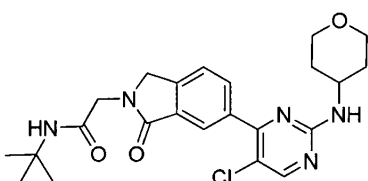
[3222] 실시예 137과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 조 (~40 mg)의 작은 부분을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3223] ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.43 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 4.28 (2H, s), 4.09-4.04 (1H, m), 3.99 (2H, dd), 3.75 (2H, t), 3.59-3.51 (2H, m), 3.17 (2H, t), 2.01 (2H, s), 1.69-1.56 (2H, m), 1.51 (9H, s).

[3224] MS: [M+H]⁺ = 473.

[3225] 실시예 141

[3226] N-tert-부틸-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



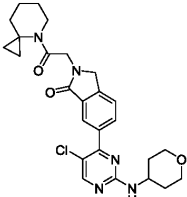
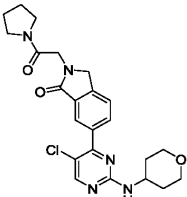
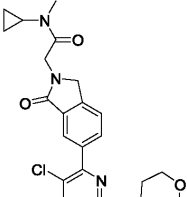
[3227]

- [3228] 질소 하에 무수 1,4-디옥산/DMF (3: 1, 1.5 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 60 mg, 0.10 mmol, 70% 순도)의 교반 용액을 DIPEA (36 μ L, 0.21 mmol), HBTU (81 mg, 0.21 mmol)에 이어서 tert-부틸아민 (17 μ L, 0.16 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 70%)을 무색 고체로서 수득하였다.
- [3229] ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.38 (9H, s).
- [3230] MS: [M+H]⁺ = 458.
- [3231] 실시예 142-158

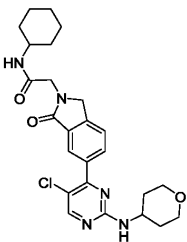
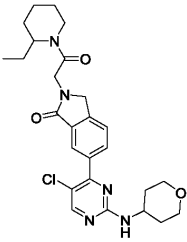
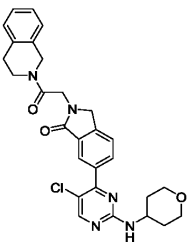
[3232] 실시예 141과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR 데이터 (400 Mhz)	MS: [M+H] ⁺
142		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.62 (4H, s), 4.44-4.26 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.94 (2H, m), 3.86-3.70 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.86-1.57 (7H, m), 1.40 (2H, d), 1.24 (2H, d).	484
143		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥실-N-메틸아세트아미드	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.67 (2H, s), 4.62 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.39-4.28 (0.5H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.81-3.70 (0.5H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.88 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.76-1.33 (8H, m), 1.27-1.15 (1H, m).	498
144		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-(피페리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.50-3.42 (4H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.51-1.43 (2H, m).	470

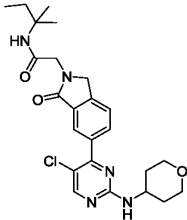
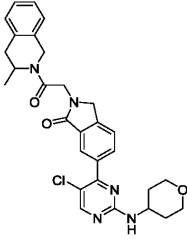
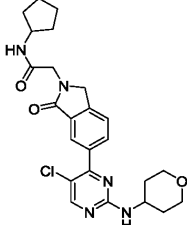
[3233]

145		2-(2-{4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.76-4.62 (4H, m), 4.12-3.95 (4H, m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.95-1.49 (8H, m), 1.27-0.70 (4H, m).	496
146		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.62 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 3.49 (2H, t), 2.11-1.98 (4H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	456
147		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로프로필-N-메틸아세트아미드	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.62-4.58 (4H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 2.90-2.81 (4H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 0.95-0.83 (4H, m).	456

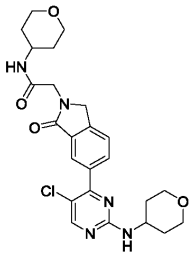
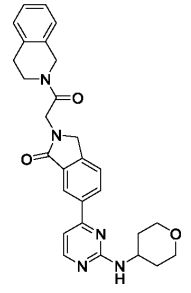
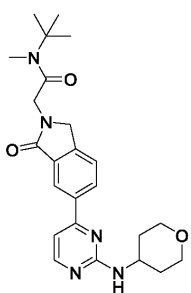
[3234]

148		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1- 옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)- N-시클로헥실 아세트아미드	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.63- 7.54 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.61- 3.52 (1H, m), 1.85 (2H, d), 1.79-1.65 (4H, m), 1.61-1.47 (3H, m), 1.31-1.10 (5H, m).	484
149		6-{5-클로로-2-[(옥산- 4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2-[2- (2-에틸피페리딘-1- 일)-2-옥소에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 4.64- 4.38 (4.5H, m), 4.27 (0.5H, d), 3.99-3.83 (3.5H, m), 3.72 (0.5H, d), 3.43-3.35 (2.5H, m), 3.14-3.02 (0.5H, m), 1.90-1.22 (12H, m), 0.97-0.85 (1.5H, m), 0.78 (1.5H, t).	498
150		6-{5-클로로-2-[(옥산- 4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2-[2- 옥소-2-(1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴 놀린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.25-7.19 (4H, m), 4.73 (1.5H, s), 4.72- 4.66 (4.5H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.89- 3.81 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.05- 1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	518

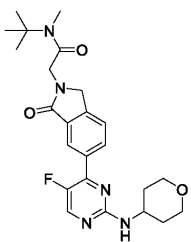
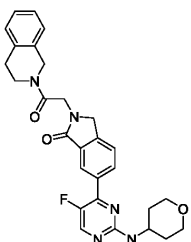
[3235]

151		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1- 옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)- N-(2-메틸부탄-2- 일)아세트아미드	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.98 (2H, m), 1.77 (2H, q), 1.70-1.57 (2H, m), 1.33 (6H, s), 0.91 (3H, t).	472
152	 포르메이트 염	6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-2-[2- (3-메틸-1,2,3,4- 테트라히드로 이소퀴놀린-2-일)-2- 옥소에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.30-7.16 (4H, m), 5.04 (0.5H, d), 4.97-4.90 (0.5H, m), 4.76-4.59 (5H, m), 4.63-4.58 (0.5H, m), 4.35 (0.5H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.30-3.23 (0.5H, m), 3.17-3.07 (0.5H, m), 2.83-2.68 (1H, m), 2.02 (2H, d), 1.69-1.58 (2H, m), 1.27 (1.5H, d), 1.12 (1.5H, d).	532
153		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1- 옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)- N-시클로펜틸 아세트아미드	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.32 (2H, s), 4.21-4.13 (1H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.05-1.92 (4H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.69-1.57 (4H, m), 1.57-1.48 (2H, m).	470

[3236]

154		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4-일)아미노] 피리미딘-4-일}-1- 옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)- N-(옥산-4-일) 아세트아미드	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.91 (5H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.91-1.83 (2H, m), 1.69-1.53 (4H, m).	486
155		6-{2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-2-[2-옥소-2- (1,2,3,4- 테트라히드로 이소퀴놀린-2- 일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(CDCl ₃): 8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.26-7.20 (2H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, d), 5.19 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.26-4.14 (1H, m), 4.08-3.99 (2H, m), 3.90-3.80 (2H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 2.99-2.87 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.79 (2H, s), 1.71-1.56 (2H, m).	484
156		N-tert-부틸-N-메틸-2- (6-{2-[(옥산-4- 일)아미노] 피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2- 일)아세트아미드	(CDCl ₃): 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.07 (1H, d), 5.13 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.28-4.13 (1H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.69-3.56 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.22-2.04 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s).	438

[3237]

157		N-tert-부틸-2-(6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸 아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.51 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.73 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.74-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s).	456
158		6-{5-플루오로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(CDCl3): 8.58 (1H, s), 8.30-8.25 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.67 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.12-3.99 (3H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.64-3.56 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.10 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m).	502

[3238]

[3239]

실시예 159-179

[3240]

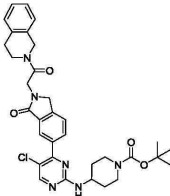
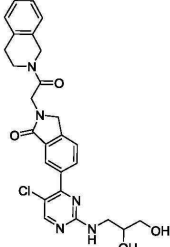
이들을 하기 절차에 의해 합성하였다.

[3241]

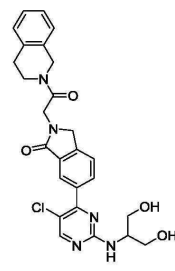
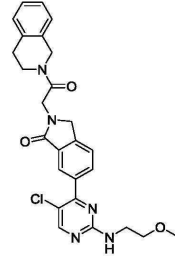
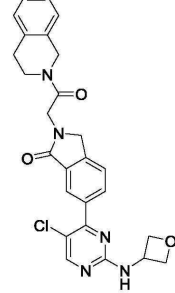
일반적 SAR 치환.

[3242]

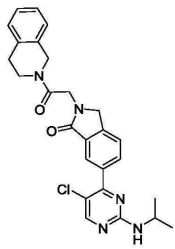
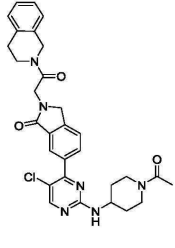
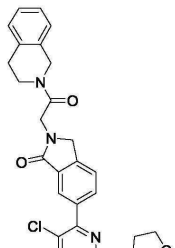
무수 1,4-디옥산 (2.0 mL) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128, 130 mg, 0.29 mmol), 아민 (0.57 mmol) 및 DIPEA (0.100 μ L, 0.57 mmol)의 혼합물을 반응 바이알 중에서 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
159		tert-부틸 4-[(5-클로로-4-{3-옥소-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일}피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.74-7.69 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 4.09-3.99 (3H, m), 3.89-3.79 (2H, m), 3.06-2.89 (4H, m), 2.05 (1H, d), 2.01 (1H, s), 1.50-1.46 (11H, m).	615
160		6-{5-클로로-2-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.76-4.65 (6H, m), 3.89-3.81 (3H, m), 3.66-3.54 (3H, m), 3.47 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508

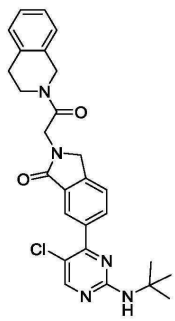
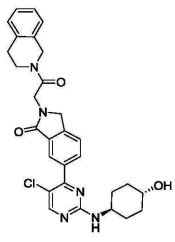
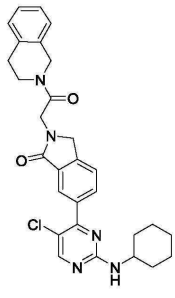
[3243]

161		6-{5-클로로-2-[(1,3- 디히드록시프로판-2- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75- 7.69 (1H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.21-4.14 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.78-3.74 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	508
162		6-{5-클로로-2-[(2- 메톡시에틸)아미노]피 리미딘-4-일}-2-[2- 옥소-2-(1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.19 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.63-3.58 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t).	492
163		6-{5-클로로-2- [(옥세탄-3- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.39 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.21 (4H, d), 5.13-5.06 (1H, m), 4.96 (2H, t), 4.77-4.63 (8H, m), 3.88-3.81 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t).	490

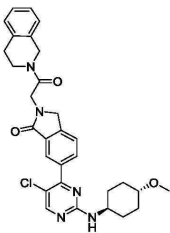
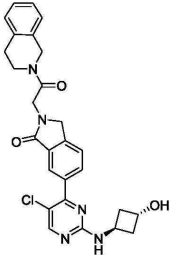
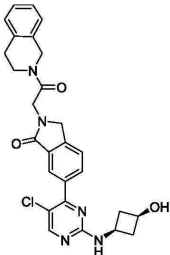
[3244]

164		6-{5-클로로-2- [(프로판-2- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.25-7.15 (4H, m), 4.75- 4.63 (6H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.26 (6H, d).	476
165		6-{2-[(1- 아세틸피페리딘-4- 일)아미노]-5- 클로로피리미딘-4-일}- 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.15-4.07 (1H, m), 3.94 (1H, d), 3.88-3.81 (2H, m), 3.30- 3.26 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.97- 2.86 (2H, m), 2.18-2.06 (5H, m), 1.53 (2H, d).	559
166		6-{5-클로로-2- [(옥솔란-3- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-2-[2-옥소-2- (1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.13-8.08 (1H, m), 7.75- 7.69 (1H, m), 7.24-7.18 (4H, m), 4.74-4.66 (6H, m), 4.59-4.52 (1H, m), 4.04-3.96 (2H, m), 3.89-3.82 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.37-2.27 (1H, m), 2.04-1.95 (1H, m).	504

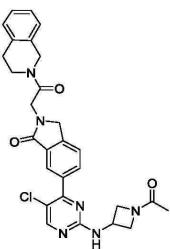
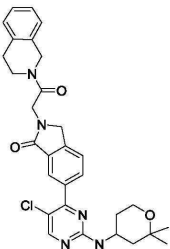
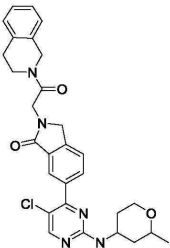
[3245]

167		6-[2-(tert-부틸아미노)-5-클로로피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.30-8.23 (1H, m), 8.12-8.05 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.25-7.16 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.88-3.80 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 1.48 (9H, s).	490
168		6-(5-클로로-2-[[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노]피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d ₆): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 4.50 (1H, s), 3.77 (1H, t), 3.73-3.61 (2H, m), 3.44-3.35 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.88 (4H, dd), 1.37-1.18 (4H, m).	532
169		6-[5-클로로-2-(시클로헥실아미노)피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.05 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.62 (6H, m), 3.88-3.79 (3H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.07-2.00 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.46-1.28 (5H, m).	516

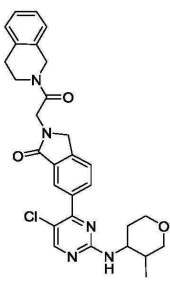
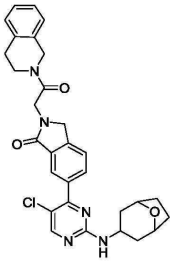
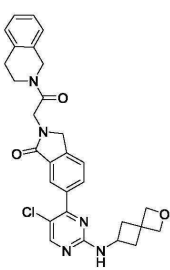
[3246]

170		6-(5-클로로-2- {[(트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아 미노}피리미딘-4-일)-2- [2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.53-7.42 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.76 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.59 (4H, s), 3.77 (1H, t), 3.74-3.64 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.17-3.05 (1H, m), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.06-1.91 (4H, m), 1.39-1.28 (2H, m), 1.26-1.15 (2H, m).	546
171		6-(5-클로로-2- {[(트랜스-3- 히드록시시클로부틸] 아미노}피리미딘-4-일)- 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.44 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03-7.97 (1H, m), 7.89-7.84 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.25-7.18 (5H, m), 4.97 (1H, d), 4.64-4.57 (6H, m), 4.37-4.28 (2H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.28-2.21 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m).	504
172		6-(5-클로로-2-[[시스-3- 히드록시시클로부틸] 아미노}피리미딘-4-일)- 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4- 테트라하이드로이소퀴놀 린-2-일)에틸]-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-1-온	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.02-7.96 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.21 (4H, d), 4.77 (1H, s), 4.60 (6H, d), 3.88-3.75 (3H, m), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.85-2.78 (1H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.89-1.79 (2H, m).	[M-H] 이온 502

[3247]

173		6-[(1-아세틸아제티딘-3-일)아미노]-5-클로로피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77 (0.8H, s), 4.63 (1.2H, s), 4.62-4.54 (5H, m), 4.40 (1H, t), 4.12 (1H, t), 4.03 (1H, dd), 3.87-3.80 (1H, m), 3.77 (1H, t), 3.70 (1H, t), 2.94 (1H, t), 2.82 (1H, t), 1.76 (3H, s).	531
174		6-{5-클로로-2-[(2,2-디메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.13-8.07 (1H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.75-4.66 (6H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.88-3.77 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.04-1.95 (2H, m), 1.56-1.46 (1H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.26 (3H, s).	546
175		6-{5-클로로-2-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.38 (0.7H, s), 8.35 (0.3H, s), 8.26 (0.7H, s), 8.24 (0.3H, s), 8.12-8.06 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.24-7.16 (4H, m), 4.76-4.62 (6H, m), 4.32-4.25 (0.7H, m), 4.11-3.97 (0.7H, m), 3.94-3.78 (4.3H, m), 3.61-3.49 (0.7H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.10-1.98 (0.8H, m), 1.96-1.79 (2.2H, m), 1.67-1.58 (0.7H, m), 1.52 (0.3H, dd), 1.21 (0.9H, d), 1.18 (2.1H, d).	532

[3248]

176		6-[5-클로로-2-[(3-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.12-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, dd), 7.25-7.16 (4H, m), 4.76-4.63 (6H, m), 4.32-4.24 (0.5H, m), 4.03-3.75 (4.5H, m), 3.73-3.57 (1.5H, m), 3.57-3.48 (0.5H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.26-2.17 (0.5H, m), 2.04-1.98 (0.5H, m), 1.96-1.85 (0.5H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.66-1.55 (0.5H, m), 1.02 (1.5H, d), 0.92 (1.5H, d).	532
177		6-[5-클로로-2-[(8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.35 (1H, br s), 8.28-8.24 (1H, m), 8.12-8.07 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.21 (4H, d), 4.74-4.67 (6H, m), 4.45 (2H, s), 4.41-4.32 (1H, m), 3.88-3.82 (2H, m), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.03-1.90 (6H, m), 1.73-1.63 (2H, m).	[M-H] 542
178		6-[5-클로로-2-[(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노]피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.11-8.06 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.24-7.17 (4H, m), 4.78 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.72-4.61 (7H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.85 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.78-2.70 (2H, m), 2.28-2.20 (2H, m).	530

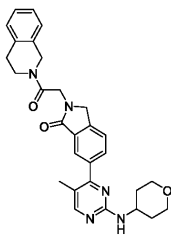
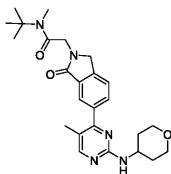
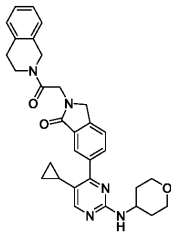
[3249]

[3250]

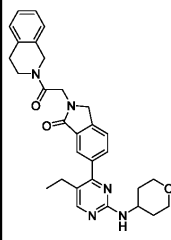
실시예 179-182

[3251]

상응하는 2-클로로피리미딘 (제조예 129-132) 및 아민으로부터 실시예 159-179과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
179		6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(CDCl ₃): 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.85-7.72 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.21-4.06 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.82 (2H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 2.98-2.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12-2.05 (2H, m), 1.64-1.59 (2H, m).	498
180		N-tert-부틸-N-메틸-2-{6-[5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}아세트아미드	(CDCl ₃): 8.16 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.09 (1H, d), 4.04-3.76 (2H, m), 3.62-3.37 (2H, m), 3.05-2.90 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.13-2.01 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m), 1.44 (9H, s).	452
181		6-{5-시클로프로필-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(CDCl ₃): 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.25-7.13 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.72-4.63 (2H, m), 4.60 (2H, d), 4.16-4.06 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.62-3.52 (2H, m), 3.00-2.89 (2H, m), 2.11-2.03 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.68-1.55 (2H, m), 0.93-0.81 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m).	360

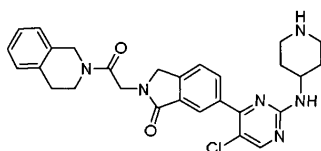
[3252]

182		6-{5-에틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(CDCl ₃): 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.73-7.68 (1H, m), 7.58-7.53 (1H, m), 7.26-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.59 (2H, d), 4.22-4.04 (1H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.89-3.81 (2H, m), 3.61-3.52 (2H, m), 2.98-2.89 (2H, m), 2.57 (2H, q), 2.12-2.04 (2H, m), 1.61-1.52 (2H, m), 1.09 (3H, t).	512

[3253]

[3254] 실시예 183

[3255] 6-{5-클로로-2-[(피페리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 히드로클로라이드



[3256]

[3257]

추가로 탈보호 단계 및 상기 일반적인 절차에 따라 제조하였다. tert-부틸 4-[(5-클로로-4-(3-옥소-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일}피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트의 혼합물 (~80 mg, 0.13 mmol), EtOAc을 HCl (2 mL)로 포화시키고, MeOH (2 mL)를 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축 건조시켰다. 이어서, EtOAc을 첨가하고, 신규한 침전물을 여과에 의해 단리시킨 다음, MeOH 중에 재용해시켰다. 용액을 진공 하에 재증발시켜 표제 화합물을 HCl 염 (74 mg, 102%)으로서 매우 연황색인 고체로서 수득하였다.

[3258]

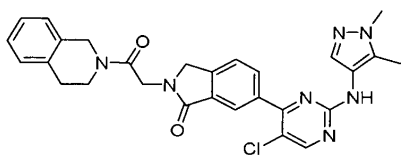
MS: $[M+H]^+ = 517$.

[3259]

실시예 184

[3260]

6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3261]

[3262]

1,4-디옥산: 물 (3: 1, 2 mL) 중 4,5-디클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민 (제조예 122, 233 mg, 0.27 mmol, 70% 순도), 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128, 112 mg, 0.18 mmol) 및 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 이어서, $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.01 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 90°C에서 총 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 물로 희석하였다. 생성물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 47%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[3263]

^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.40 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.74-7.66 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.25-7.19 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.84 (2H, q), 3.79 (3H, s), 3.03 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.25 (3H, s).

[3264]

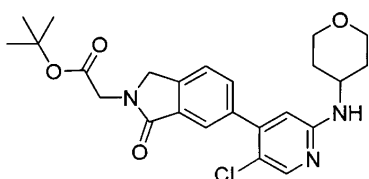
MS: $[M+H]^+ = 528$.

[3265]

실시예 185

[3266]

tert-부틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세테이트



[3267]

[3268]

1,4-디옥산/물 (3: 1, 4 mL) 중 4-브로모-5-클로로-N-(옥산-4-일)피리딘-2-아민 (제조예 135, 310 mg, 1.06 mmol), tert-부틸 2-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]아세테이트 (제조

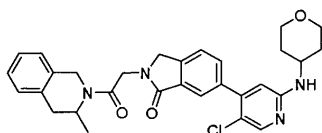
예 2, 397 mg, 1.06 mmol) 및 K_2CO_3 (294 mg, 2.13 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 이어
서, $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0.05 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 90℃에서 총 16시간 동안 가열하였다. 실
온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고,
 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물 대략 40 mg을 정제용 HPLC에 의해 정제하
여 표제 화합물 (10 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3269] ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 6.57 (1H, s),
4.66 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.02-3.93 (3H, m), 3.61-3.53 (2H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.62-1.53 (2H,
m), 1.51 (9H, s).

[3270] MS: $[M+H]^+ = 458$.

[3271] 실시예 186

[3272] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-[2-(3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-2-옥소
에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3273]

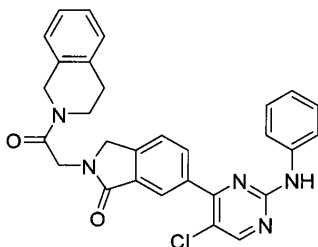
[3274] 질소 하에 무수 1,4-디옥산 (3.2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히
드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 136, 130 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액을 DIPEA (113 μ L, 0.65
mmol), HBTU (250 mg, 0.65 mmol)에 이어서 3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린 (71 mg, 0.49 mmol)으로
처리하였다. 16시간 후, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로
세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여
표제 화합물 (57 mg, 34%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3275] ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.74-7.67 (2H, m), 7.23 (4H, d), 6.57 (1H, s),
5.04 (1H, d), 4.73-4.64 (5H, m), 4.64-4.60 (1H, m), 4.38-4.31 (1H, m), 3.99 (3H, d), 3.60-3.54 (4H,
m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.82-2.69 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.62-1.50 (2H, m), 1.27 (2H, d), 1.12 (2H, d).

[3276] MS: $[M+H]^+ = 531$.

[3277] 실시예 187

[3278] 6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디
히드로-1H-이소인돌-1-온



[3279]

[3280] 탄산칼륨 (69 mg, 0.5 mmol)을 MeCN (2 mL) 중 아닐린 (0.035 mL, 0.38 mmol) 및 6-(2,5-디클로로피리미딘-
4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128,
113 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 질소를 혼합물을 통해 5분 동안 버블링한 다음, XPhos (9 mg,
0.013 mmol) 및 비스 (디벤질리덴아세톤)팔라듐 (7 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로
웨이브 조사 내지 150℃ 하에 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (10 mL)과 EtOAc (3 x 10 mL) 사이에 분배하
였다. 합한 유기 상을 건조 ($MgSO_4$)시키고, 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (산성 방법)에 의해

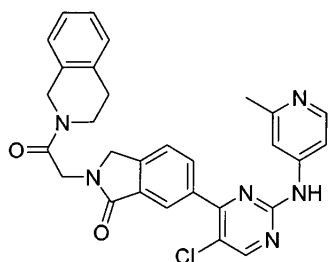
정제하여 표제 화합물 (9 mg, 7%)을 수득하였다.

[3281] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.51 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.37-7.25 (3H, m), 7.24-7.19 (4H, m), 7.01 (1H, t), 5.50 (2H, s), 4.69 (4H, d), 3.84 (2H, q), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t).

[3282] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510$.

[3283] 실시예 188

[3284] 6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3285]

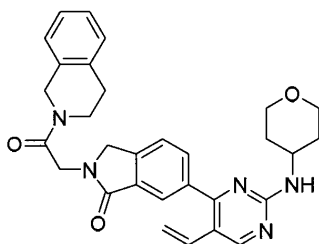
[3286] 실시예 124에 기재된 유사한 절차를 사용하여 4,5-디클로로-N-(2-메틸피리딘-4-일)피리미딘-2-아민 (제조예 139) 및 2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128)으로부터 제조하였다.

[3287] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.75 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.99-7.88 (2H, m), 7.78 (1H, dd), 7.27-7.14 (4H, m), 4.77-4.63 (6H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.04 (1H, t), 2.92 (1H, t), 2.69-2.54 (3H, m).

[3288] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525$.

[3289] 실시예 189

[3290] 6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(에테닐)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3291]

[3292] DME (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (실시예 150, 52 mg, 0.1 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (16 mg, 0.12 mmol) 및 플루오린화세슘 (30 mg, 0.2 mmol)의 용액을 이를 통해 5분 동안 질소를 버블링하여 탈기하고, [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (8 mg, 0.01 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 조사에 의해 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (10 mL)과 EtOAc (3 x 10 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 증발시키고, 정제용 HPLC (염기성 방법)을 사용하여 정제하였다. 생성된 고체를 MeOH 및 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물 (2 mg, 4%)을 수득하였다.

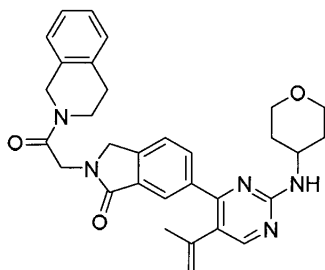
[3293] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.86-7.78 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25-7.15 (4H, m), 6.58 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.22-4.09

(1H, m), 4.01 (2H, d), 3.89-3.80 (2H, m), 3.64-3.44 (2H, m), 3.01-2.87 (2H, m), 2.09 (2H, d), 1.67-1.52 (2H, m).

[3294] MS: $[M+H]^+ = 510$.

[3295] 실시예 190

[3296] 6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(프로프-1-엔-2-일)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3297]

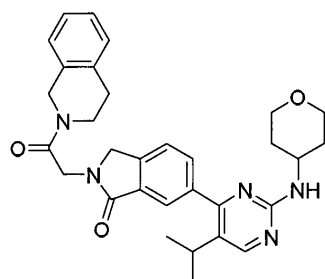
[3298] 실시예 190과 유사한 방식으로 칼륨 이소프로페닐 트리플루오로보레이트를 사용하여 제조하였다.

[3299] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.37-8.04 (2H, m), 7.52 (2H, s), 7.34-6.99 (4H, m), 6.22-5.90 (1H, m), 5.12 (1H, d), 4.95-4.49 (6H, m), 4.15 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.58 (2H, s), 2.94 (2H, d), 2.07 (2H, s), 1.86-1.48 (5H, m).

[3300] MS: $[M+H]^+ = 524$.

[3301] 실시예 191

[3302] 6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(프로판-2-일)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3303]

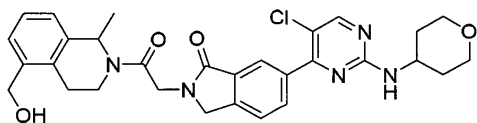
[3304] MeOH (3 mL) 중 6-{2-[(옥산-4-일)아미노]-5-(프로프-1-엔-2-일)피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (실시예 190, 30 mg, 0.057 mmol)의 용액을 탄소상 팔라듐 (10 wt%) (5 mg, 0.005 mmol)으로 처리하고, 수소의 분위기 하에 96시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 MeOH로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 재용해시키고, SCX 이온 교환 카트리지에 부었다. 카트리지를 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 암모니아의 2M 용액으로 용리시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (1.5 mg, 5%)을 수득하였다.

[3305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.37 (1H, s), 7.98-7.93 (1H, m), 7.70-7.61 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.25-7.14 (4H, m), 4.76 (2H, s), 4.66 (2H, d), 4.58 (2H, d), 4.20-4.04 (1H, m), 4.04-3.94 (2H, m), 3.91-3.77 (2H, m), 3.63-3.50 (2H, m), 3.10-2.87 (3H, m), 2.14-2.02 (2H, m), 1.65-1.49 (2H, m), 1.32-1.16 (6H, m).

[3306] MS: $[M+H]^+ = 526$.

[3307] 실시예 192

[3308] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3309]

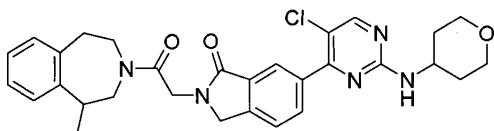
[3310] TBAF (THF 중 1M) (0.588 ml, 0.588 mmol)을 THF (5 ml, 61.0 mmol) 중 2-[2-(5-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (390 mg, 0.490 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 물 (15 ml)의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 추가로 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (15 ml)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 MeOH 0 - 8%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (170 mg, 0.299 mmol, 61.1%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3311] ¹H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d₆) δ 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 5.44 (q, 0.7H), 5.23 (q, 0.3 H), 5.07-5.13 (m, 1H), 4.41-4.71 (m, 6H), 3.82-4.06 (m, 4H), 3.47-3.57 (m, 0.7H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 0.3H), 2.73-2.96 (m, 1.4H), 2.60-2.71 (m, 0.6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 2.9H), 1.40 (d, 2.1H).

[3312] LC-MS: [M+H]⁺ = 562.

[3313] 실시예 193

[3314] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3315]

[3316] 염기로서 디이소프로필에틸아민 및 용매로서 DMF를 사용하여 실시예 2에 따라 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가의 정제용 HPLC (염기성 방법) (0.007 g, 11.6% 수율)에 의해 정제하였다.

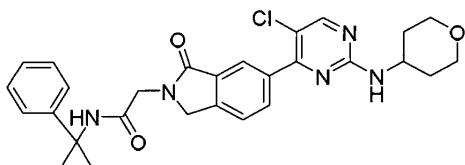
[3317] ¹H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.22 - 7.06 (4H, m), 4.64 - 4.52 (1H, m), 4.51 - 4.37 (3H, m), 3.99 - 3.74 (5H, m), 3.66 (1H, t), 3.53 - 3.37 (3.5H, m), 3.21 - 3.10 (1.5 H, m), 3.08 - 2.79 (1H, m), 1.85 (d, 2H), 1.53 (2H, qd), 1.32 (1.3 H, d), 1.20 (1.7H, d).

[3318] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, T=373K) δ 8.40 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 7.71 - 7.66 (1H, m), 7.21 - 7.04 (5H, m), 4.55 - 4.37 (4H, m), 4.04 - 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.85 - 3.79 (1H, m), 3.68 (2H, br. s), 3.59 - 3.37 (4H, m), 3.29 - 3.20 (1H, m), 3.14 - 3.07 (1H, m), 1.92 - 1.87 (2H, m), 1.65 - 1.55 (2H, m), 1.30 (3H, br. d).

[3319] LC-MS: [M+H]⁺ = 546.

[3320] 실시예 194

[3321] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드



[3322]

[3323]

DMF (1.0 mL) 중 1-페닐시클로프로판아미드 (30.6 mg, 0.218 mmol)를 질소 하에 DMF (3.0 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (80 mg, 0.199 mmol), 1-프로판포스폰산 무수물 (T3P, EtOAc) (176 μ l, 0.298 mmol 중 50wt%) 및 트리에틸아민 (83 μ l, 0.596 mmol)의 빙냉된 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl (수성) (10 mL)으로 희석하고, EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액 (1 x 20 mL), 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (78 mg, 0.148 mmol, 74.3%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[3324]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.87 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.67 - 7.56 (1H, br m), 7.33 - 7.23 (2H, m), 7.21 - 7.10 (3H, m), 4.60 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.79 (3H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.91 - 1.79 (2H, m), 1.52 (2H, qd), 1.17 (4H, s).

[3325]

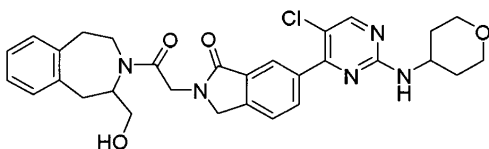
LC-MS: [M+H]⁺ = 518.

[3326]

실시예 195

[3327]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[2-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3328]

[3329]

실시예 2에 따라 제조하였다. 크로마토그래피 (SiO₂)에 의한 정제에 따라, 생성물을 정제용 HPLC (길슨, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μ m, 19x50 mm 칼럼, 물 중 20-50% MeCN)에 의해 추가로 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (7 mg, 9%)로서 수득하였다.

[3330]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.01 (1H, dt), 7.97 (1H, ddd), 7.70 (1H, dd), 7.63 (1H, br s), 7.16 - 7.04 (3.4H, m), 7.02 - 6.95 (0.6H, m), 4.99 (0.6H, t), 4.73 (0.4H, t), 4.66 - 4.30 (4.6H, m), 4.25 - 4.11 (1.4H, m), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.56 - 3.36 (3H, m), 3.08 - 2.83 (5H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd) (회전이성질체의 혼합물을 관찰함).

[3331]

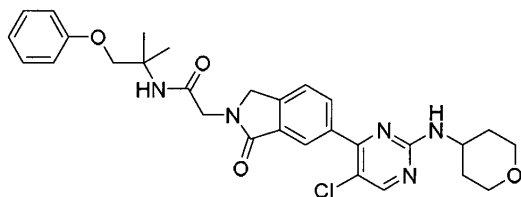
LC-MS: [M+H]⁺ = 562.

[3332]

실시예 196

[3333]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-1-페녹시프로판-2-일)아세트아미드



[3334]

[3335]

DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (70 mg, 0.170 mmol), 2-메틸-1-페녹시프로판-2-아민 (29.6 mg, 0.170 mmol) 및 트리에틸

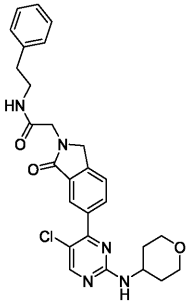
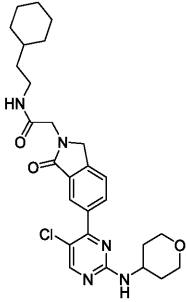
아민 (71.2 μ L, 0.511 mmol)의 교반 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. 1-프로판포스포산 무수물 (T3P, EtOAc) (150 μ L, 0.252 mmol 중 50wt%)을 첨가하고, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온되도록 하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 무색 침전물을 여과하고, 정제용 HPLC (염기성 방법)에 의해 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 0.045 mmol, 26.2% 수율)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3336] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 - 8.29 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.20 - 7.14 (2H, m), 6.88 (1H, tt), 6.75 - 6.70 (2H, m), 6.23 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.13 - 3.95 (5H, m), 3.54 (2H, td), 2.09 - 2.01 (2H, m), 1.57 (2H, dtd), 1.45 (6H, s).

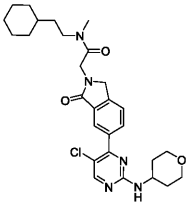
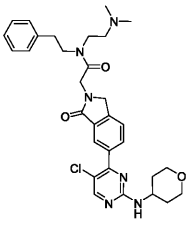
[3337] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550$.

[3338] 실시예 197 내지 295를 하기와 같이 합성하였다.

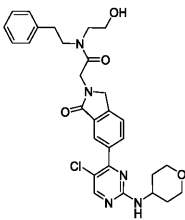
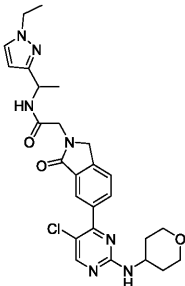
[3339] HATU 또는 TBTU (1.5 당량) 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (1.0 당량)에 DCM (0.05-0.10 M)에 이어서 DIPEA (1.2을 3.5 당량) 질소 하에까지 첨가하였다. 10분 후, 아민 커플링 파트너를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2-16시간 동안 교반하였다. 반응물을 시트르산 (5%, 수성)으로 희석함으로써 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성물을 실리카 크로마토그래피 또는 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
197		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐에틸)아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.38-8.35 (1H, m), 8.25-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.30-7.17 (5H, m), 4.57 (2H, s), 4.30 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 3.51-3.47 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.59 (2H, m).	506
198		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실에틸)아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.27 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.56 (7H, m), 1.44 (2H, q), 1.40-1.13 (4H, m), 1.02-0.89 (2H, m).	512

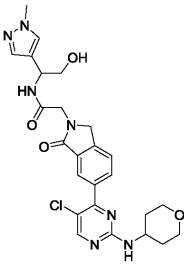
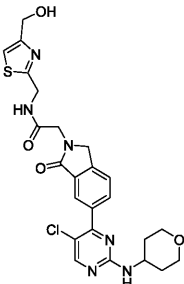
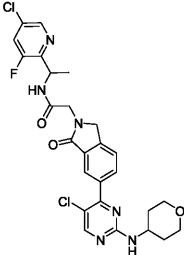
[3340]

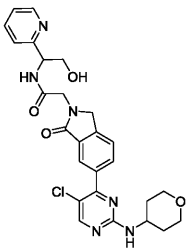
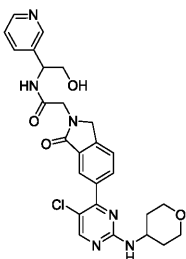
199		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-시클로헥실에틸)-N-메틸아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.67 (2H, d), 4.57 (2H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 3.50-3.41 (2H, m), 3.13 (2H, s), 2.97 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.88-1.53 (8H, m), 1.48 (1H, q), 1.41-1.17 (4H, m), 1.12-0.91 (2H, m).	526
200		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-(2-페닐에틸)아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.12-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.42-7.17 (5H, m), 4.65 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.25 (1H, s), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.93 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.65-3.49 (4H, m), 3.46-3.39 (1H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.55 (2H, q), 2.33 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	577

[3341]

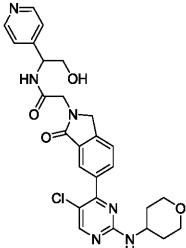
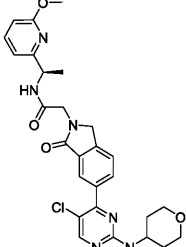
201		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시에틸)-N-(2-페닐에틸)아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.11-8.04 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.16 (5H, m), 4.67 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.42 (1H, s), 4.24 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.81-3.70 (3H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.03 (1H, t), 2.91 (1H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	550
202		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.54 (1H, d), 6.24 (1H, d), 5.15 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.14 (2H, q), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.55 (2H, dt), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d), 1.43 (3H, t).	524

[3342]

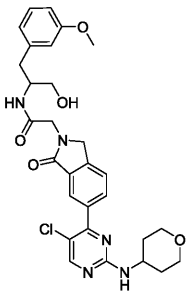
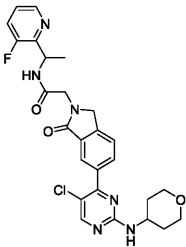
203		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.78 (2H, dq), 3.54 (2H, dt), 2.06-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	526
204		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[[4-(히드록시메틸)-1,3-티아졸-2-일]메틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.34 (1H, t), 4.71 (4H, s), 4.67 (2H, d), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.96 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	529
205		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.40 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 5.40 (1H, dq), 4.65 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	559

206		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.53 (1H, dq), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.32 (1H, ddd), 5.14 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.71-1.56 (2H, m).	523
207		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91-7.86 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, ddd), 5.09 (1H, t), 4.68 (2H, s), 4.47 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.85 (2H, dd), 3.55 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).	523

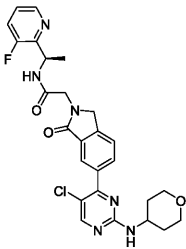
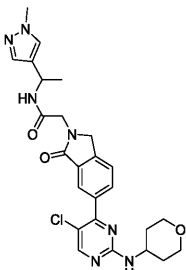
[3344]

208		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.53-8.49 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (2H, d), 5.06 (1H, t), 4.69 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	523
209		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.05 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.54 (2H, dt), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	537

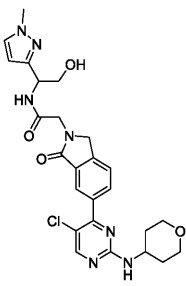
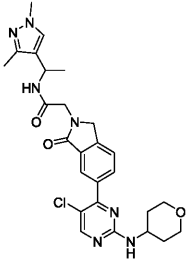
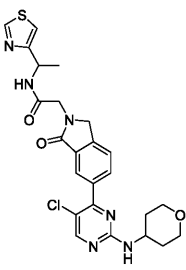
[3345]

210		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-히드록시-3-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.19-7.13 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.26-4.17 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.64-3.51 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m).	566
211		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.58 (1H, ddd), 7.37 (1H, 오중선), 5.48-5.41 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525

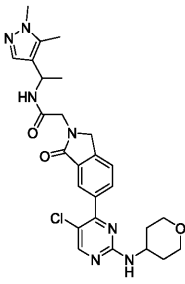
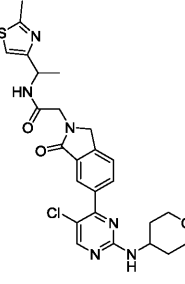
[3346]

212		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.37 (1H, dt), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, ddd), 7.41-7.34 (1H, m), 5.44 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.51 (3H, d).	525
213		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.05-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.50 (3H, d).	510

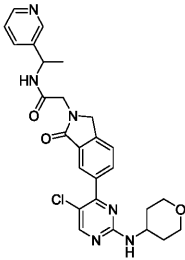
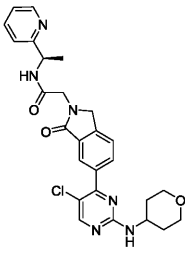
[3347]

214		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10-8.06 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.51 (1H, d), 6.28 (1H, d), 5.17-5.13 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 3.99 (2H, d), 3.91-3.84 (4H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.58-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	526
215		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, s), 5.09-4.99 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.13-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.21 (3H, s), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d).	524
216		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.97 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 5.29 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.58 (3H, d).	513

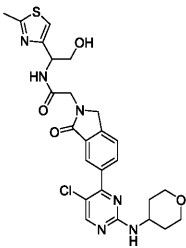
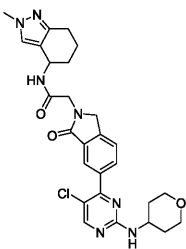
[3348]

217		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 4.92-4.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.36 (3H, d).	524
218		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.17 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.54 (3H, d).	527

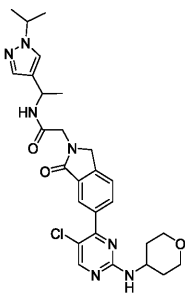
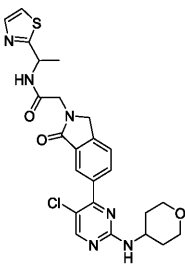
[3349]

219		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리딘-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.89-7.84 (1H, m), 7.70 (1H, dd), 7.44 (1H, ddd), 5.13 (1H, q), 4.67 (2H, s), 4.42 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.97 (2H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.55 (3H, d).	507
220		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.50 (1H, ddd), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.82 (1H, dt), 7.71 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, ddd), 5.12 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.53 (3H, d).	507

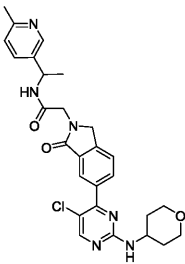
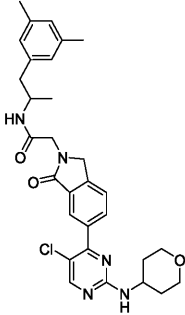
[3350]

221		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 5.18 (1H, t), 4.70 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.69 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	543
222		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸-4-일)아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.47 (1H, s), 5.01 (1H, dd), 4.70 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.33 (1H, d), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, td), 2.67-2.59 (2H, m), 2.05-1.97 (4H, m), 1.89-1.70 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m).	536

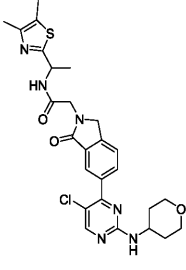
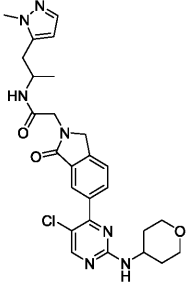
[3351]

223		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-(프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 7.47 (1H, s), 5.09 (1H, q), 4.68 (2H, s), 4.56-4.43 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.48 (6H, d).	538
224		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.52 (1H, d), 5.40 (1H, q), 4.70 (2H, s), 4.45 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (5H, m).	513

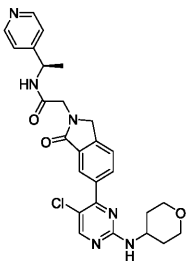
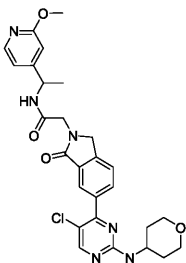
[3352]

225		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(6-메틸피리딘-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.41 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.29 (1H, d), 5.09 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.41 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.52 (3H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.53 (3H, d).	521
226		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,5-디메틸페닐)프로판-2-일]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 6.83 (3H, br s), 4.45 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.23-4.14 (1H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.73 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.26 (6H, s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.18 (3H, d).	548

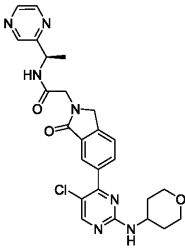
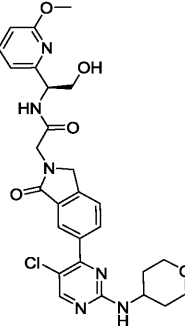
[3353]

227		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4,5-디메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 5.25 (1H, q), 4.69 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.34 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.28 (1H, s), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.61 (2H, m), 1.59 (3H, d).	541
228		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.29 (1H, d), 6.05 (1H, d), 4.53 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 4.09-3.99 (1H, m), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.81 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.12 (3H, d).	524

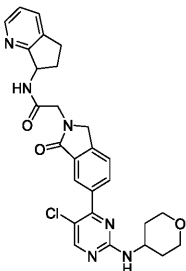
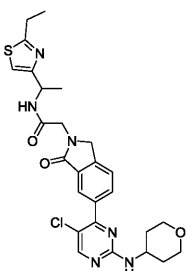
[3354]

229		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.68 (1H, d), 8.53-8.50 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.35-7.32 (2H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.39 (3H, d).	507
230		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 6.94 (1H, dd), 6.75-6.73 (1H, m), 4.94-4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.90-1.79 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	537

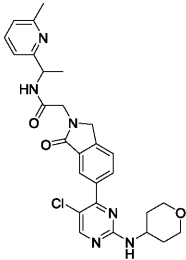
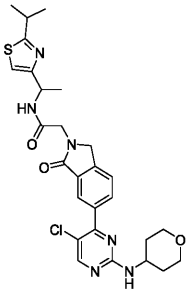
[3355]

231		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(피라진-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d ₆): 8.74 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.11-5.02 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	508
232		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.96 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.90-4.83 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (2H, s), 3.98-3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	553

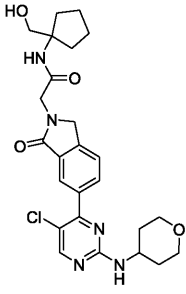
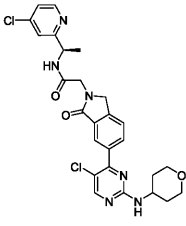
[3356]

233		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-7-일}아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.42-8.39 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.69-7.65 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 7.22 (1H, ddd), 5.28 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.27 (2H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	519
234		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-에틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.25 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.97 (2H, q), 1.89-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.30 (3H, t).	541

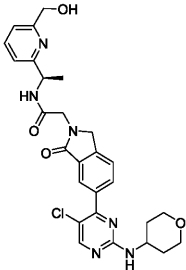
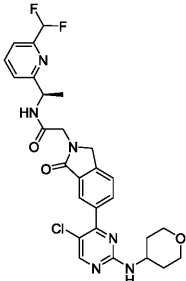
[3357]

235		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.90 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
236		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-[2-(프로판-2-일)-1,3-티아졸-4-일]에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.26 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.28 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.29-3.21 (1H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.42 (3H, d), 1.33 (6H, d).	555

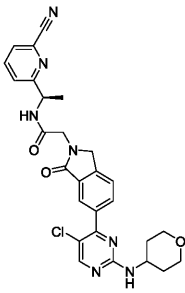
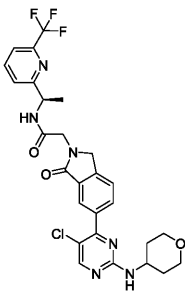
[3358]

237		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.03-1.90 (4H, m), 1.84-1.73 (5H, m), 1.72-1.57 (5H, m).	500
238		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(4-클로로피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.66 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.04-4.95 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99-3.91 (1H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.42 (3H, d).	541

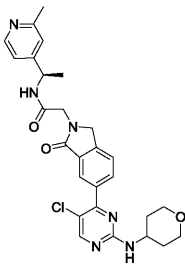
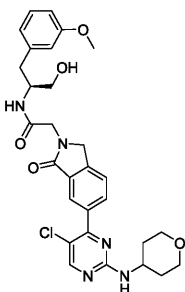
[3359]

239		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(히드록시메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80-7.72 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 7.34 (1H, d), 7.23 (1H, d), 5.35 (1H, t), 5.02-4.92 (1H, m), 4.61 (2H, d), 4.55 (2H, d), 4.29 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	537
240		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 8.02-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.57 (3H, dd), 6.92 (1H, t), 5.08-4.98 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.44 (3H, d).	557

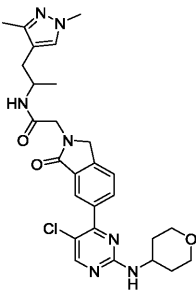
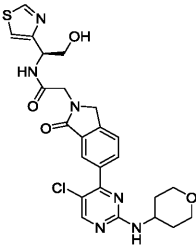
[3360]

241		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-시아노피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-8.02 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.76-7.71 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.07-4.99 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	532
242		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.72 (2H, t), 7.58 (1H, br d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.61 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.30 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).	575

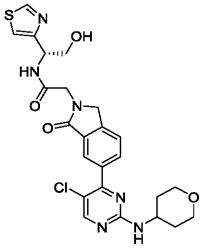
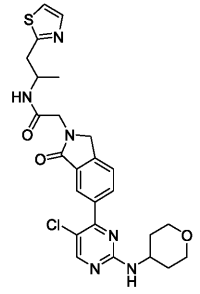
[3361]

243		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메틸피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.64 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.19 (1H, s), 7.15-7.11 (1H, m), 4.95-4.85 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.38 (3H, d).	521
244		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-3-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드	(Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.19-7.14 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.25-4.18 (1H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.61-3.50 (4H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 2.79-2.68 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m).	566

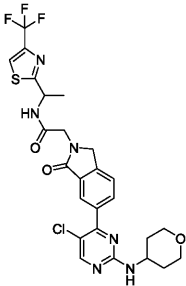
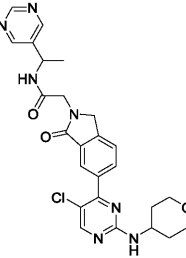
[3362]

245		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d ₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 7.14 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.15 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.78 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m), 1.03 (3H, d).	538
246		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d ₆): 9.07 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 5.15-5.08 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529

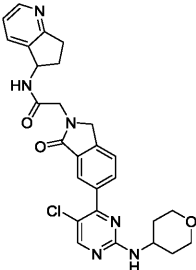
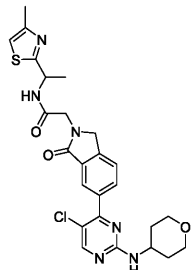
[3363]

247		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.86 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.77-7.73 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.23-5.17 (1H, m), 5.11 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.32 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.80 (3H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	529
248		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1,3-티아졸-2-일)프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.63-7.54 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.23-4.10 (3H, m), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m), 1.13 (3H, d).	527

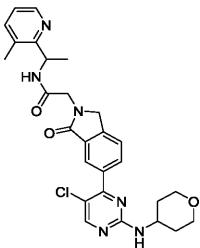
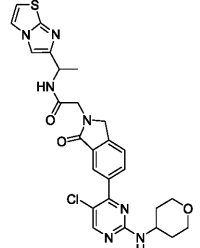
[3364]

249		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 9.04 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.43-8.41 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.30-5.22 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.31 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, dd), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m).	581
250		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리미딘-5-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 9.09 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.06-4.98 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.80 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.46 (3H, d).	508

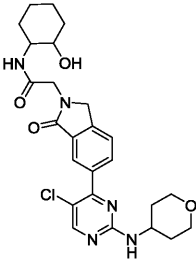
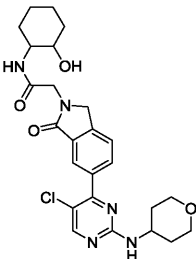
[3365]

251		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{5H,6H,7H-시클로펜타[b]피리딘-5-일}아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.40-8.37 (1H, m), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.36 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 3.02-2.85 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	519
252		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.16-7.14 (1H, m), 5.24-5.15 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, d), 1.89-1.82 (2H, m), 1.59-1.48 (5H, m)	527

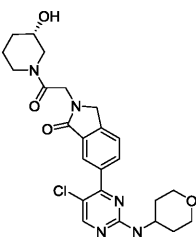
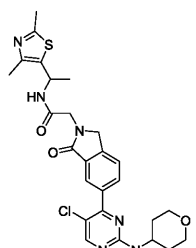
[3366]

253		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.61-7.54 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 5.28-5.20 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.24 (2H, d), 3.97-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.34 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.37 (3H, d).	521
254		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-{이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일}에틸)아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.47 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.61-7.56 (2H, m), 7.21 (1H, d), 5.05-4.96 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.59-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, d).	552

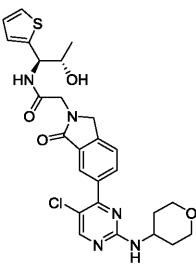
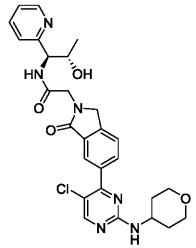
[3367]

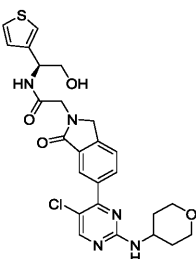
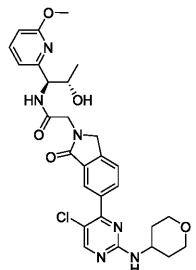
255	 트랜스 라세미	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥실)아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.55 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.28-3.24 (1H, m), 1.89-1.82 (3H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.27 (1H, t), 1.21-1.15 (3H, m).	500
256	 시스 라세미	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥실)아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (2H, dd), 7.58 (1H, br d), 4.61-4.58 (3H, m), 4.25 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.72-3.64 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.89-1.82 (2H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.64-1.48 (5H, m), 1.48-1.36 (2H, m), 1.28 (2H, d).	500

[3368]

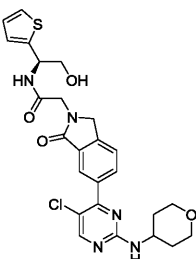
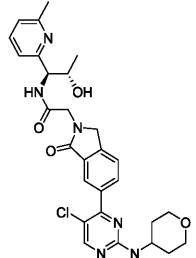
257		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.90 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 4.49-4.45 (2H, m), 4.04 (0.5H, d), 4.00-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.70-3.61 (1H, m), 3.60-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.30 (4H, m), 3.22 (0.5H, dd), 3.15-3.06 (0.5H, m), 1.90-1.65 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
258		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,4-디메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.20-5.12 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.41 (3H, d).	541

[3369]

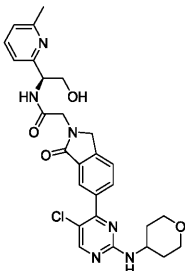
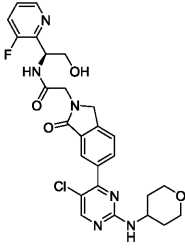
259		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2S)-2-히드록시-1-(티오펜-2-일)프로필]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.11-7.08 (1H, m), 7.00 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.18-3.93 (5H, m), 3.55 (2H, td), 2.01 (2H, d), 1.69-1.57 (2H, m), 1.19 (3H, d).	542
260		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(피리딘-2-일)프로필]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.54-8.51 (1H, m), 8.46-8.42 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.79-7.72 (2H, m), 7.63-7.54 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, ddd), 4.84 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.39 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.82 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	537

261		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(티오펜-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.35-7.32 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 5.18 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.43 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.86 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m)	528
262		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)프로필]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 6.97 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.77-4.73 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.22-4.14 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.08 (3H, d).	567

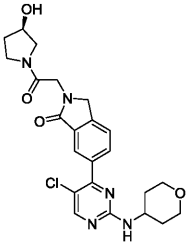
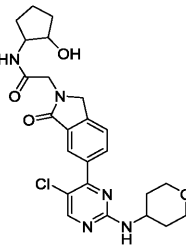
[3371]

263		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(티오펜-2-일)에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.08 (1H, dt), 6.99 (1H, dd), 5.36-5.31 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.44 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.09-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.89 (1H, dd), 3.84 (1H, dd), 3.54 (2H, td), 2.04-1.98 (3H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	528
264		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)프로필]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.44 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.81-4.75 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.44 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.05 (3H, d).	551

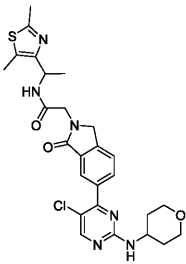
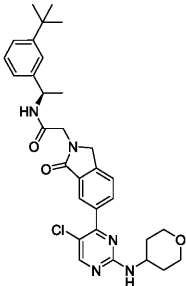
[3372]

265		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.48 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.94-4.88 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	537
266		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.56 (1H, d), 8.46-8.43 (2H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.68 (1H, ddd), 7.58 (1H, br d), 7.44-7.39 (1H, m), 5.32 (1H, q), 4.95 (1H, br s), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69 (2H, d), 3.42-3.37 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	541

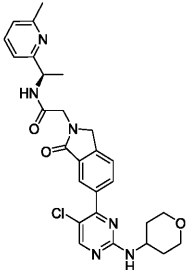
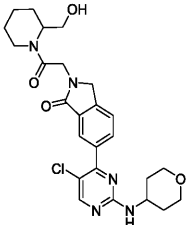
[3373]

267		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.07 (0.5H, d), 4.96 (0.5H, d), 4.59 (2H, s), 4.48-4.32 (2.5H, m), 4.31-4.26 (0.5H, m), 4.00-3.91 (1H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.67-3.53 (1.5H, m), 3.50-3.31 (4.5H, m), 2.06-1.70 (4H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	472
268	 트랜스 라세미	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-히드록시시클로헥틸)아세트아미드	(Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.11-3.94 (5H, m), 3.55 (2H, dt), 2.18-2.08 (1H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.86-1.70 (2H, m), 1.70-1.47 (4H, m).	486

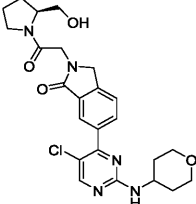
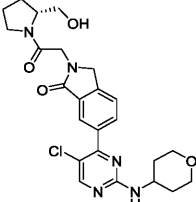
[3374]

269		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,5-디메틸-1,3-티아졸-4-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.09-4.99 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.39 (3H, d).	541
270		N-[(1R)-1-(3-tert-부틸페닐)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	(Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41-7.39 (1H, m), 7.30 (1H, dt), 7.29-7.24 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 5.07 (1H, q), 4.66 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.54 (2H, td), 2.06-1.97 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.50 (3H, d), 1.33 (9H, s).	562

[3375]

271		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.58 (1H, br d), 7.16 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.99-4.89 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.45 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.40 (3H, d).	521
272		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.01-4.93 (1H, m), 4.71-4.23 (5H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.75 (1H, d), 3.59-3.43 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.10 (0.5H, s), 2.71-2.60 (0.5H, m), 1.92-1.21 (10H, m).	500

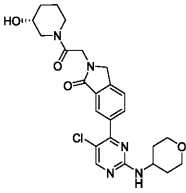
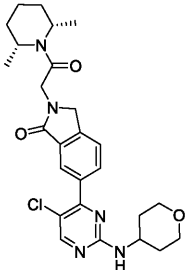
[3376]

273		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.59 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.53 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.13-4.09 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.56-3.31 (6H, m), 2.01-1.74 (6H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	486
274		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.05-8.02 (1H, m), 8.01-7.96 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.58 (1H, br d), 5.06 (0.3H, t), 4.72 (0.7H, t), 4.59 (2H, s), 4.54 (0.7H, s), 4.38 (1.3H, s), 4.14-4.05 (0.3H, m), 4.00-3.90 (1.7H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.56-3.32 (6H, m), 2.03-1.78 (6H, m), 1.60-1.48 (2H, m).	486

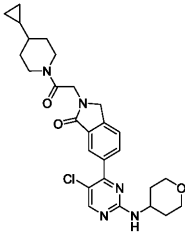
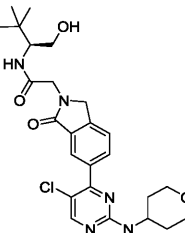
[3377]

275		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시시클로펜틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.91 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.66 (5H, m), 1.61-1.42 (5H, m).	486
276		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2S)-2-히드록시시클로펜틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.23 (1H, d), 3.98-3.92 (2H, m), 3.91-3.83 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.85 (2H, d), 1.81-1.65 (3H, m), 1.62-1.41 (5H, m).	486

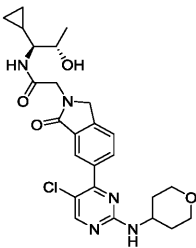
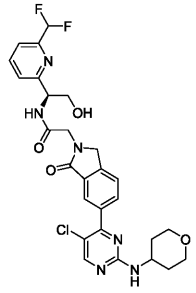
[3378]

277		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-히드록시피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.89 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 4.49-4.44 (2H, m), 4.07-4.01 (0.5H, m), 3.98-3.91 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.65 (1H, t), 3.56 (0.5H, dd), 3.42-3.34 (4H, m), 3.25-3.19 (0.5H, m), 3.15-3.07 (0.5H, m), 1.90-1.66 (4H, m), 1.61-1.28 (4H, m).	486
278		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 4.69-4.44 (4H, m), 4.44-4.10 (2H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.92-1.72 (3H, m), 1.72-1.37 (7H, m), 1.37-1.02 (6H, m).	498

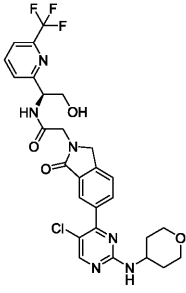
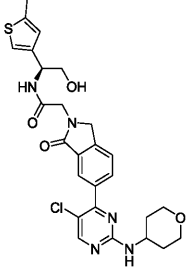
[3379]

279		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4-시클로프로필리페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.57 (2H, s), 4.49 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.82 (4H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.01 (1H, t), 2.62-2.53 (1H, m), 1.89-1.82 (2H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 1.23-1.08 (1H, m), 0.86-0.75 (1H, m), 0.64-0.54 (1H, m), 0.41-0.35 (2H, m), 0.14-0.09 (2H, m).	510
280		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-3,3-디메틸부탄-2-일]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.77-7.71 (2H, m), 7.59 (1H, br d), 4.60 (2H, s), 4.43 (1H, t), 4.29 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.69-3.55 (2H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.88 (9H, s).	502

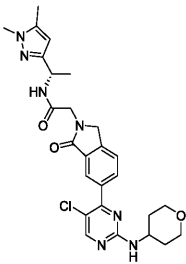
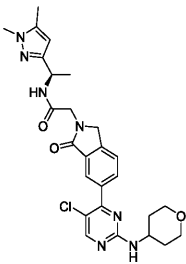
[3380]

281		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-시클로프로필-2-히드록시프로필]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.63 (1H, d), 4.59 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.38 (2H, t), 3.09 (1H, td), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.06 (3H, d), 1.04-0.94 (1H, m), 0.48-0.40 (1H, m), 0.40-0.32 (1H, m), 0.25-0.20 (2H, m).	500
282		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.01-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61-7.54 (3H, m), 6.92 (1H, t), 5.02-4.97 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.61 (2H, d), 4.35 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	573

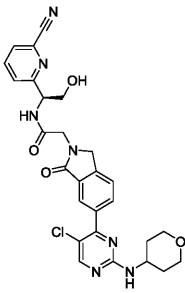
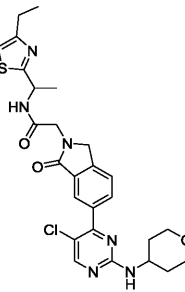
[3381]

283		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.67 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, t), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.03-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.35 (2H, s), 3.93 (1H, d), 3.90-3.82 (2H, m), 3.82-3.70 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m).	591
284		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]아세트아미드	(Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.26-8.23 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 7.05-7.03 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 5.07 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.83 (1H, dd), 3.75 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.46 (3H, d), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69-1.57 (2H, m).	542

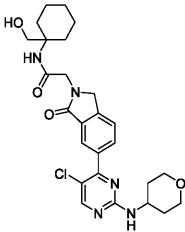
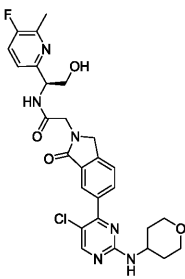
[3382]

285		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.95-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.91 (1H, m), 3.87 (2H, d), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524
286		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 5.93 (1H, s), 4.96-4.87 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.21 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.38 (2H, t), 2.21 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.34 (3H, d).	524

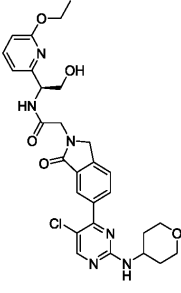
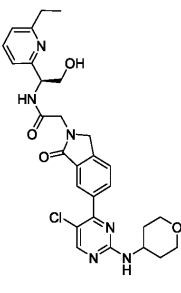
[3383]

287		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-시아노피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.76-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, br d), 5.02-4.95 (2H, m), 4.61 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.47 (2H, m).	548
288		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-에틸-1,3-티아졸-2-일)에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.89 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62-7.55 (1H, m), 7.15 (1H, s), 5.24-5.16 (1H, m), 4.63 (1H, d), 4.61 (1H, d), 4.28 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.73-2.68 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.47 (5H, m), 1.21 (3H, t).	541

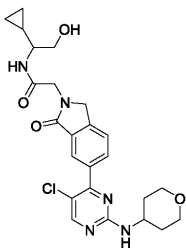
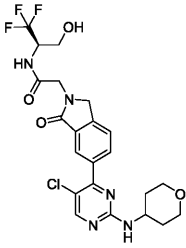
[3384]

289		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)시클로헥실]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.35 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.45 (2H, d), 3.38 (2H, t), 2.05-1.98 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.60-1.40 (7H, m), 1.35-1.14 (3H, m).	514
290		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-6-메틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드	(DMSO-d₆): 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04-8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62-7.55 (2H, m), 7.26 (1H, dd), 4.91 (1H, q), 4.86 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, s), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.76-3.62 (2H, m), 3.38 (2H, t), 2.43 (3H, d), 1.85 (2H, d), 1.60-1.47 (2H, m).	555

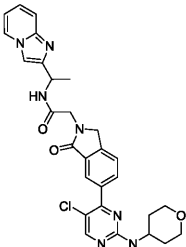
[3385]

291		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-에톡시피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드	(Me-d3-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.65-7.60 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 5.05 (1H, t), 4.71 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.34-4.20 (2H, m), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.87 (1H, dd), 3.55 (2H, td), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.31 (3H, t).	567
292		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(6-에틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]아세트아미드 TFA	(Me-d3-OD): 8.47-8.39 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24-8.21 (1H, m), 8.08 (1H, dd), 7.90-7.85 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.71 (1H, d), 5.19 (1H, t), 4.70 (1H, d), 4.67 (1H, d), 4.50 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.10-4.02 (1H, m), 4.01-3.93 (4H, m), 3.54 (2H, td), 3.12-3.05 (2H, m), 2.04-1.96 (2H, m), 1.70-1.56 (2H, m), 1.41 (3H, t).	551

[3386]

293		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-시클로프로필-2-히드록시에틸)아세트아미드	(DMSO-d6): 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 4.65 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.21 (1H, d), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.48 (2H, m), 0.96-0.86 (1H, m), 0.47-0.39 (1H, m), 0.39-0.31 (1H, m), 0.29-0.16 (2H, m).	486
294		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-3-히드록시프로판-2-일]아세트아미드	(DMSO-d6): 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05-8.04 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.59 (1H, br d), 5.20 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.59-4.51 (1H, m), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.74-3.66 (1H, m), 3.66-3.58 (1H, m), 3.38 (2H, td), 1.90-1.81 (2H, m), 1.61-1.47 (2H, m).	514

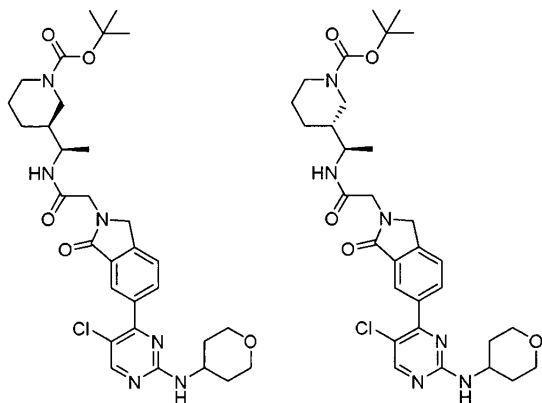
[3387]

295		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-{이미다조[1,2-a]피리딘-2-일}에틸)아세트아미드	(DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.53-8.49 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, br d), 7.50 (1H, dd), 7.24-7.19 (1H, m), 6.86 (1H, td), 5.17-5.09 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.98-3.90 (1H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.38 (2H, t), 1.89-1.81 (2H, m), 1.59-1.51 (2H, m), 1.49 (3H, d).	546

[3388]

[3389]

실시예 296 및 297: tert-부틸 3-{1-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드]에틸}피페리딘-1-카복실레이트



[3390]

[3391]

HATU (1.2 당량) 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (1.0 당량)에 DCM (0.1 M), DIPEA (1.2 당량)를 첨가한 다음, 3-(1-아미노-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.5 당량)를 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석함으로써 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 증발 건조시켰다. 부분입체이성질체 (실시예 296 및 297)를 정제용 HPLC로 분리하였다.

[3392]

제1 부분입체이성질체 (실시예 296):

[3393]

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 4.68 (2H, s), 4.35 (2H, s), 4.12-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (3H, m), 3.92-3.77 (2H, m), 3.54 (2H, dt), 2.92-2.82 (1H, m), 2.82-2.58 (1H, m), 2.01 (2H, d), 1.94-1.85 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.57-1.49 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.44-1.37 (1H, m), 1.31 (1H, d), 1.21 (3H, d).

[3394]

LC-MS: [M+H]⁺ = 613.

[3395]

제2 부분입체이성질체 (실시예 297):

[3396]

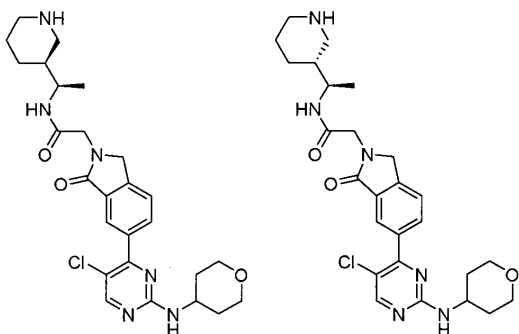
¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 4.70 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.11-4.03 (2H, m), 4.02-3.93 (3H, m), 3.86-3.77 (1H, m), 3.55 (2H, dt), 2.83-2.71 (1H, m), 2.56 (1H, s), 2.01 (2H, d), 1.96-1.86 (1H, m), 1.76-1.69 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.48 (¹⁰H, s), 1.33-1.21 (2H, m), 1.19 (3H, d).

[3397]

LC-MS: [M+H]⁺ = 613.

[3398]

실시예 298 및 299: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피페리딘-3-일)에틸]아세트아미드 HCl



[3399]

[3400]

tert-부틸 3-{1-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 296 또는 297)의 각각의 부분입체이성질체에 EtOAc에 포화된 HCl

을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 증발시키고, MeOH (x2)를 첨가한 후 다시 증발시켜 실시예 298 또는 299를 무색 고체 (HCl 염)로서 수득하였다.

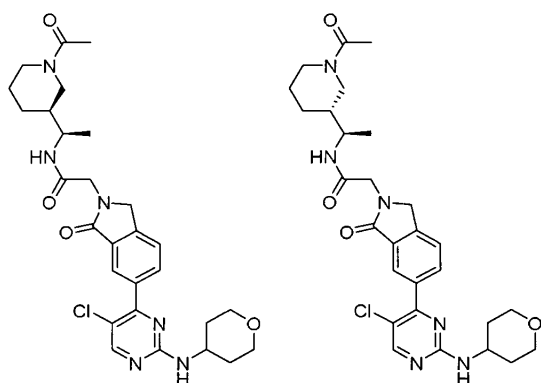
[3401] 제1 부분입체이성질체 (실시예 298):

[3402] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.44 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.20 (0.5H, d), 8.12 (1H, dd), 7.76 (1H, dd), 4.74 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.15-4.04 (1H, m), 4.04-3.96 (3H, m), 3.55 (2H, td), 3.40-3.34 (2H, m), 2.92 (1H, td), 2.78 (1H, t), 2.05-1.88 (5H, m), 1.78-1.61 (3H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.23 (3H, d).

[3403] 제2 부분입체이성질체 (실시예 299):

[3404] ^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (0.5, m), 8.08 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 4.74 (1H, d), 4.69 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.93-3.83 (1H, m), 3.54 (2H, td), 3.41 (1H, d), 2.99-2.86 (1H, m), 2.76 (1H, t), 2.04-1.93 (4H, m), 1.88-1.58 (4H, m), 1.44-1.33 (1H, m), 1.24 (3H, d).

[3405] 실시예 300 및 301: N-[1-(1-아세틸피페리딘-3-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3406]

[3407] HATU (1.2 당량) 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피페리딘-3-일)에틸]아세트아미드 HCl (실시예 298 또는 299) (1.0 당량)에 DCM (0.1 M), DIPEA (1.2 당량)를 첨가한 다음, 아세트산 (1.2 당량)을 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 시트르산 (5%, 수성)으로 희석함으로써 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 증발 건조시켜 부분입체이성질체 실시예 300 또는 301을 수득하였다.

[3408] 제1 부분입체이성질체 (실시예 300):

[3409] ^1H NMR (400 MHz, (Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.1 1-8.05 (1H, m), 7.72 (1H, d), 4.69 (2H, d), 4.49-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.84 (3H, m), 3.83-3.68 (1H, m), 3.58-3.47 (2H, m), 3.18-3.10 (0.5H, m), 2.91 (0.5H, dd), 2.73-2.54 (1H, m), 2.05-1.93 (3H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.69-1.58 (2H, m), 1.55-1.32 (6H, m), 1.23 (1.5H, d), 1.21 (1.5H, d).

[3410] LC-MS: [M+H]⁺ = 555.

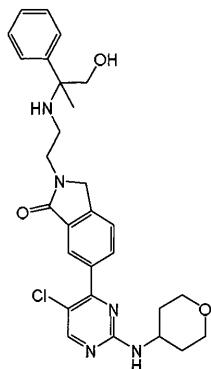
[3411] 제2 부분입체이성질체 (실시예 301):

[3412] ^1H NMR (400 MHz, (Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.25-8.22 (1H, m), 8.08 (1H, dt), 7.76-7.71 (1H, m), 4.73-4.69 (2H, m), 4.52-4.32 (3H, m), 4.10-4.02 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.93-3.75 (2H, m), 3.55 (2H, td), 3.14-3.05 (0.5H, m), 2.89 (0.5H, dd), 2.73-2.63 (0.5H, m), 2.49 (0.5H, dd), 2.02 (2H, d), 1.97-1.92 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.69-1.55 (3H, m), 1.52-1.34 (5H, m), 1.21 (2H, d), 1.19 (1H, d).

[3413] LC-MS: [M+H]⁺ = 555.

[3414] 실시예 302

[3415] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아미노]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3416]

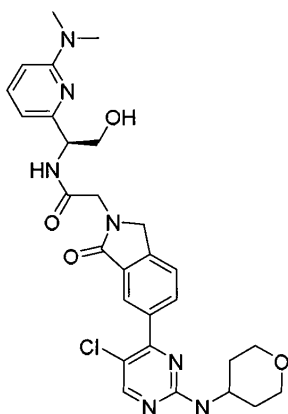
[3417] EtOH 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-{2-[(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아미노]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 419) (10 mg, 0.02 mmol)에 4-아미노옥산(7 μ L, 0.07 mmol) 및 DIPEA (11 μ L, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응 바이알 중에서 90℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 정제용 HPLC로 직접 정제하여 생성물 (2 mg, 18%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3418] ^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.40-7.33 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 4.65-4.47 (2H, m), 4.12-4.03 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.80-3.65 (2H, m), 3.63-3.51 (4H, m), 2.83-2.75 (1H, m), 2.66-2.57 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m), 1.49 (3H, s).

[3419] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522$.

[3420] 실시예 303

[3421] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3422]

[3423] (2S)-2-아미노-2-(6-브로모피리딘-2-일)에탄올 HCl (100 mg, 0.40 mmol)을 디메틸아민 (3.0 mL, THF 중 2M)에 녹였다. 혼합물을 마이크로웨이브에 의해 60℃에서 1시간 동안 가열한 다음, 120℃에서 총 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 K_2CO_3 (포화, 수성)로 희석함으로써 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 진공 하에 증발시키고, 후속 반응에 그대로 사용하였다. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182$. TBTU (99 mg, 0.30 mmol) 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) (80 mg, 0.20 mmol)에 질소 하에 DCM (4.0 mL)에 이어서 DIPEA (52 μ L, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 아민을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 시트르산 (5%, 수성)으로 희석함으로써 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다.

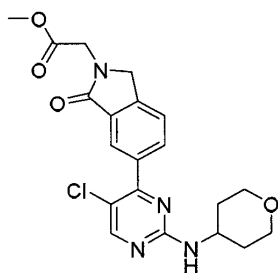
합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성물을 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 진백에 의해 건조하여, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드 (실시예 303)를 무색 고체 (53 mg, 47%)로서 수득하였다.

[3424] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.45 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.05-8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.82-4.76 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.31 (1H, d), 3.99-3.90 (1H, m), 3.90-3.82 (2H, m), 3.77-3.70 (1H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.38 (2H, t), 2.98 (6H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m).

[3425] LC-MS: [M+H]⁺ = 566.

[3426] 실시예 304

[3427] 메틸 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트레이트



[3428]

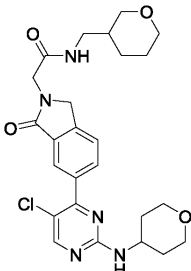
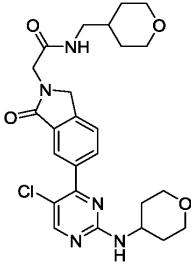
[3429] 표제 화합물을 유사한 절차 내지 제조예 4를 사용하여 제조하였다.

[3430] ¹H NMR (400Mz, Me-d₃-OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 4.69 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.11-4.02 (1H, m), 4.02-3.95 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.59-3.51 (2H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m).

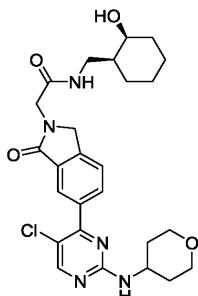
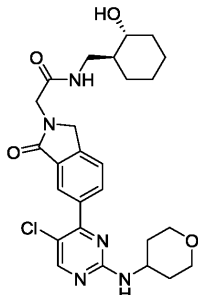
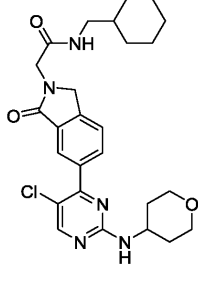
[3431] LC-MS: [M+H]⁺ = 417.

[3432] 실시예 305-316

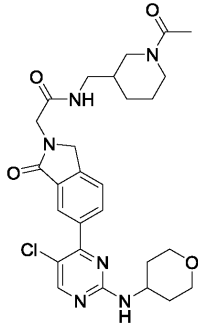
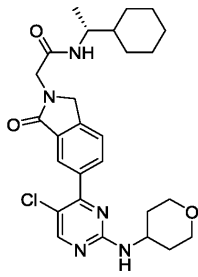
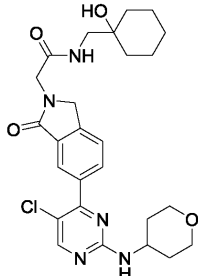
[3433] 실시예 2와 유사한 절차를 사용하여 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

실시 예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
305		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(옥산-3- 일)메틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 6.64 (1H, s), 5.31 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.14-4.04 (1H, m), 4.04-3.89 (2H, m), 3.89-3.71 (2H, m), 3.63-3.46 (2H, m), 3.45-3.30 (1H, m), 3.25-3.07 (3H, m), 2.12-1.97 (2H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.70-1.36 (4H, m), 1.34-1.17 (1H, m).	500
306		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(옥산-4- 일)메틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.49 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-4.06 (1H, m), 4.06-3.92 (4H, m), 3.61-3.48 (3H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.23-3.11 (2H, m), 2.12-2.04 (2H, m), 1.83-1.70 (1H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 1.38-1.20 (3H, m).	500

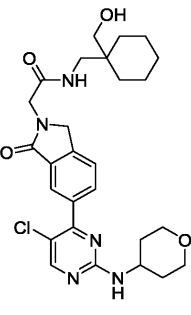
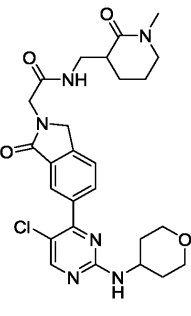
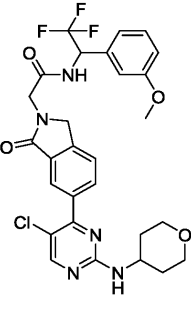
[3434]

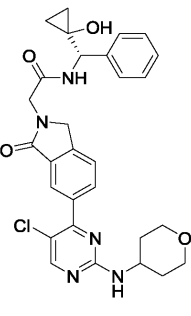
307		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4- 일]아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- {[(1S,2S)-2- 히드록시시클로헥실] 메틸}아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.39-8.32 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.58 (1H, d), 6.82 (1H, s), 5.33-5.17 (1H, m), 4.72- 4.52 (2H, m), 4.39-4.18 (2H, m), 4.18-3.88 (3H, m), 3.88-3.71 (1H, m), 3.64-3.47 (3H, m), 3.04-2.88 (1H, m), 2.07 (2H, d), 1.88-1.67 (5H, m), 1.65-1.53 (4H, m), 1.48-1.38 (3H, m).	514
308		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4- 일]아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- {[(1S,2R)-2- 히드록시시클로헥실] 메틸}아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.06 (1H, s), 5.26 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.14-3.95 (3H, m), 3.87-3.75 (1H, m), 3.61-3.46 (2H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.97-2.86 (1H, m), 2.06 (2H, d), 1.91 (1H, d), 1.73-1.52 (6H, m), 1.46-1.33 (1H, m), 1.33-1.11 (3H, m), 1.11-0.96 (1H, m).	514
309		2-(6-{5-클로로-2- [[옥산-4- 일]아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- (시클로헥실메틸)아세 트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.32 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.17-3.96 (3H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 3.12 (2H, t), 2.07 (2H, d), 1.70 (5H, d), 1.53- 1.38 (2H, m), 1.33-1.13 (4H, m), 0.98-0.86 (2H, m).	498

[3435]

310		N-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)메틸]-2-[(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.32 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.04-7.94 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.09 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.10-4.02 (2H, m), 3.99 (2H, d), 3.58-3.50 (3H, m), 3.40-3.24 (1H, m), 3.24-3.08 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.41-2.22 (2H, m), 2.06-2.04 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.82 (1H, d), 1.77-1.64 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m).	541
311		2-[(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-시클로헥실에틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.07 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.34-4.18 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.94 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.77-1.67 (3H, m), 1.67-1.59 (3H, m), 1.38-1.26 (1H, m), 1.10 (3H, d), 1.00-0.90 (3H, m).	512
312		2-[(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.61-6.46 (1H, m), 5.15 (1H, d), 4.65 (2H, s), 4.33 (2H, s), 4.20-4.05 (1H, m), 4.05-3.93 (2H, m), 3.66-3.45 (2H, m), 3.32 (2H, d), 2.08 (2H, d), 1.66-1.60 (2H, m), 1.47-1.38 (3H, m), 1.38-1.20 (4H, m), 0.94-0.79 (3H, m).	514

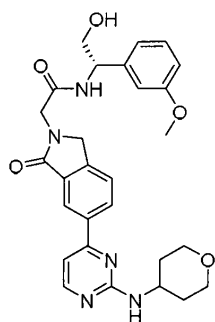
[3436]

313		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(1- (히드록시메틸)시클로 헥실)메틸]아세트아미 드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 6.79 (1H, d), 5.17 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.17-4.05 (1H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.31 (2H, d), 3.25 (3H, t), 2.07 (2H, d), 1.45 (6H, s), 1.39-1.32 (2H, m), 1.32-1.22 (3H, m).	528
314		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(1- 메틸-2-옥소피페리딘- 3- 일)메틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 6.06 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.64 (2H, s), 4.37-4.19 (2H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.05-3.96 (2H, m), 3.92-3.80 (1H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.51 (3H, d), 2.08 (2H, d), 1.75-1.60 (6H, m), 1.38-1.11 (4H, m), 0.99-0.91 (3H, m).	528
315		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [2,2,2-트리플루오로-1- (3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.09 (2H, d), 7.04-6.94 (1H, m), 5.73 (1H, q), 4.65 (2H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 4.08-3.90 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.46 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m).	591

316		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(S)- (1- 히드록시시클로프로필) (페닐)메틸]아세트아 미드	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.30 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.39-7.29 (2H, m), 7.25 (1H, t), 4.80 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.54-4.36 (2H, m), 4.06-3.88 (3H, m), 3.50 (2H, t), 1.97 (2H, d), 1.80-1.51 (2H, m), 0.85-0.64 (4H, m).	549

실시예 317

[3440] N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3441]

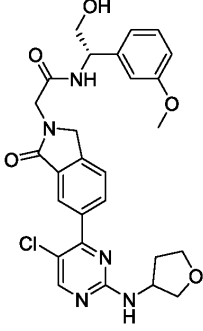
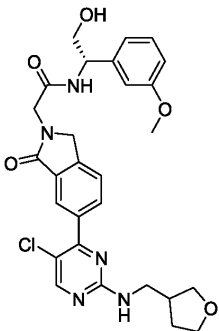
[3442] 제조예 4와 유사한 방법을 사용하여 용매로서 EtOH를 갖는 2-[6-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (제조예 167)로부터 제조하였다.

[3443] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 5.20 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.53 (2H, m), 4.44-4.28 (2H, m), 4.27-4.11 (1H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.94-3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.68-3.54 (2H, m), 2.12 (2H, d), 1.70-1.64 (2H, m).

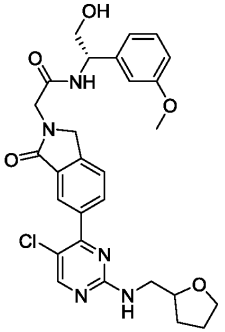
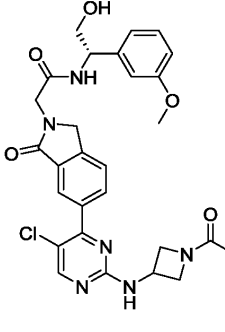
[3444] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518$.

[3445] 실시예 318-325

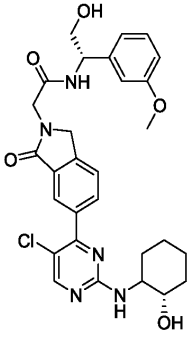
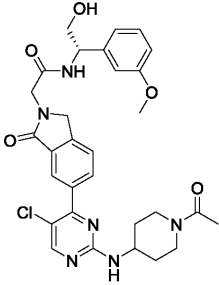
[3446] 제조예 4와 유사한 방법을 사용하여 용매로서 EtOH를 갖는 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (제조예 169)로부터 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
318		2-(6-{5-클로로-2- [(옥솔란-3- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 다히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.20 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.49 (1H, d), 5.07 (1H, q), 4.76-4.57 (3H, m), 4.43-4.24 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.92-3.85 (3H, m), 3.83-3.73 (5H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 1.98-1.87 (1H, m).	538
319		2-[6-(5-클로로-2- [(옥솔란-3- 일)메틸]아미노]피리미 딘-4-일)-1-옥소-2,3- 다히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.38-8.33 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.18 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.42 (1H, s), 5.08 (1H, q), 4.75-4.49 (2H, m), 4.49-4.23 (2H, m), 3.98-3.80 (5H, m), 3.80-3.71 (4H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.53-3.46 (3H, m), 2.16-2.05 (1H, m), 1.76-1.67 (1H, m).	552

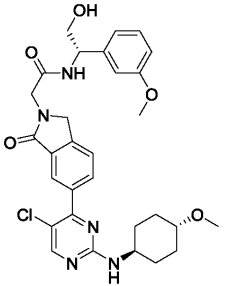
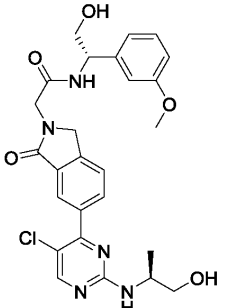
[3447]

320		2-[6-(5-클로로-2- [[[옥솔란-2- 일)메틸]아미노]피리미 딘-4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.34 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.27- 7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.61 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.76-4.55 (2H, m), 4.45-4.28 (2H, m), 4.22-4.04 (1H, m), 3.98-3.82 (3H, m), 3.80 (1H, d), 3.77 (3H, s), 3.74-3.65 (1H, m), 3.55-3.43 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.73-1.66 (1H, m).	552
321		2-(6-{2-[(1- 아세틸아제티딘-3- 일)아미노]-5- 클로로피리미딘-4-일}- 1-옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 5.15-4.97 (1H, m), 4.81-4.55 (3H, m), 4.53- 4.23 (4H, m), 4.10-3.96 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81-3.71 (3H, m), 2.86-2.57 (1H, m), 1.89 (3H, s).	565

[3448]

322		2-[6-(5-클로로-2- {[(1S,2S)-2- 히드록시시클로헥실] 아미노}피리미딘-4-일)- 1-옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일]-N- {[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.29 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.62-7.41 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.96-6.83 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.13-5.00 (1H, m), 4.86 (1H, s), 4.77- 4.50 (2H, m), 4.50-4.22 (2H, m), 4.22-3.99 (1H, m), 3.95 (1H, d), 3.91-3.77 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.73-3.59 (2H, m), 3.28-2.95 (2H, m), 2.13- 2.02 (2H, m), 1.75-1.58 (2H, m).	566
323		2-(6-{2-[(1- 아세틸피페리딘-4- 일)아미노]-5- 클로로피리미딘-4-일}- 1-옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)-N- {[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 5.08 (1H, q), 4.75-4.56 (2H, m), 4.54-4.27 (3H, m), 3.95-3.81 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.34-3.10 (1H, m), 3.10-2.68 (3H, m), 2.21- 2.01 (5H, m), 1.55-1.22 (2H, m).	593

[3449]

324		2-[6-(5-클로로-2- {[(트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아 미노}피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.31 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.76 (1H, dd), 5.28 (1H, s), 5.07 (1H, s), 4.74-4.50 (2H, m), 4.50-4.20 (2H, m), 3.99- 3.76 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.28-3.09 (1H, m), 2.13 (5H, dd), 1.47-1.26 (4H, m).	580
325		2-[6-(5-클로로-2- {[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.29 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.21 (1H, t), 6.92-6.82 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 5.59 (1H, s), 5.11-5.02 (1H, m), 4.75-4.49 (2H, m), 4.48-4.22 (2H, m), 4.23-4.10 (1H, m), 3.92-3.79 (2H, m), 3.77-3.61 (7H, m), 1.27 (3H, d).	526

[3450]

[3451]

실시예 326-328

[3452]

제조예 4와 유사한 방법을 사용하여 용매로서 EtOH 및 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드 (제조예 170)로부터 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
326		2-[6-(5-클로로-2- {[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}페리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S,2S)-2-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.60-7.40 (2H, m), 7.30-7.28 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 5.55 (1H, d), 4.88 (1H, dd), 4.77-4.49 (2H, m), 4.49-4.24 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 3.80-3.61 (2H, m), 3.31-3.18 (1H, m), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, d).	510
327		2-(6-{5-클로로-2- [(옥세탄-3- 일]아미노}페리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S,2S)-2-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ - OD): 8.38 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.43-7.31 (4H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 5.13-5.03 (1H, m), 4.95 (2H, t), 4.73-4.57 (4H, m), 4.57-4.29 (2H, m), 4.09- 3.99 (1H, m), 3.39-3.34 (1H, m), 1.46-1.19 (1H, m), 1.13 (3H, d).	508

[3453]

328		2-[6-(5-클로로-2- {[트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아 미노}페리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S,2S)-2-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ - OD): 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.10-8.03 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.43-7.30 (4H, m), 4.66 (2H, s), 4.52-4.36 (2H, m), 4.09-4.00 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.37 (3H, s), 3.32- 3.19 (3H, m), 2.18-2.03 (4H, m), 1.46-1.27 (4H, m), 1.12 (3H, d).	564

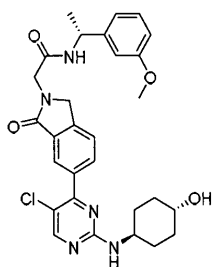
[3454]

[3455]

실시예 329

[3456]

2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}페리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



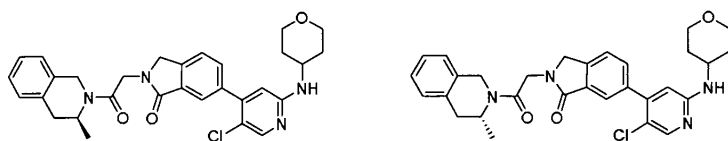
[3457]

[3458] 제조예 4와 유사한 방법을 사용하여 용매로서 EtOH 및 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (제조예 171)로부터 제조하였다.

[3459] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.03-6.85 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.39 (1H, d), 5.14-5.02 (1H, m), 4.72-4.52 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.75 (3H, s), 1.85-1.72 (^8H , m), 1.47 (3H, d).

[3460] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564$.

[3461] 실시예 330 및 331: 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-{2-[(3S)-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 및 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-2-{2-[(3R)-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3462]

[3463] 실시예 186 (106 mg, 0.20 mmol)을 키랄, 정제용 HPLC를 사용하여 분리하여 2종의 거울상이성질체를 무색 고체로서 수득하였다.

[3464] 실시예 330 (3 mg)

[3465] ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.76 (1H, s), 8.64-8.57 (1H, m), 8.28 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.15-4.98 (1H, m), 4.74-4.64 (6H, m), 4.41-4.28 (1H, m), 4.14-3.92 (2H, m), 3.73-3.63 (2H, m), 3.20-3.05 (1H, m), 2.84-2.69 (1H, m), 2.05 (3H, d), 1.87-1.71 (2H, m), 1.12 (3H, d).

[3466] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$.

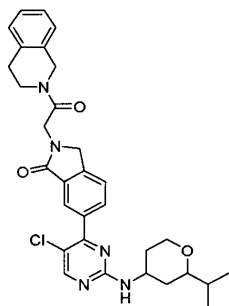
[3467] 실시예 331 (3 mg)

[3468] ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.76 (1H, s), 8.67-8.52 (1H, m), 8.32-8.27 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.27-7.20 (4H, m), 5.10-4.97 (1H, m), 4.73-4.66 (6H, m), 4.41-4.27 (1H, m), 4.05 (2H, d), 3.68 (2H, dd), 3.19-3.04 (1H, m), 2.81-2.70 (1H, m), 2.09-1.99 (3H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.12 (3H, d).

[3469] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531$.

[3470] 실시예 332

[3471] 6-(5-클로로-2-{2-[(프로판-2-일)옥산-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3472]

[3473]

부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 라세미 2-이소-프로필옥산-4-아민을 사용하여 실시예 159-179과 유사한 방식으로 제조하였다.

[3474]

^1H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.41-8.30 (1H, m), 8.30-8.15 (1H, m), 8.09 (1H, t), 7.75-7.64 (1H, m), 7.29-7.11 (4H, m), 5.50 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.68 (2H, s), 4.36-4.26 (1H, m), 3.94-3.72 (4H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.04 (2H, s), 1.96-1.61 (4H, m), 1.07-0.83 (6H, m).

[3475]

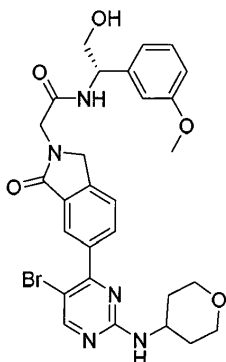
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560$.

[3476]

실시예 333

[3477]

2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3478]

[3479]

제조예 2와 유사한 방식으로 2-(6-{5-브로모-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 175) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

[3480]

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.44 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.58-7.40 (2H, m), 7.21 (1H, t), 6.95-6.83 (2H, m), 6.83-6.72 (1H, m), 5.35 (1H, d), 5.08 (1H, q), 4.77-4.52 (2H, m), 4.52-4.20 (2H, m), 4.20-3.93 (3H, m), 3.93-3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.54 (2H, t), 2.05 (2H, d), 1.67-1.48 (2H, m).

[3481]

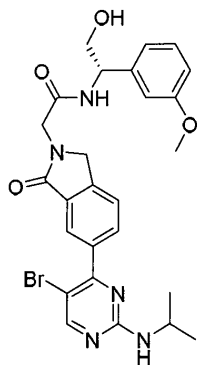
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596$.

[3482]

실시예 334

[3483]

2-(6-{5-브로모-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3484]

[3485]

제조예 4와 유사한 방식으로 2-[6-(5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (제조예 176) 및 이소-프로필아민으로부터 제조하였다.

[3486]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04-7.92 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.26-7.24 (1H, m), 7.07-6.94 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.86-6.77 (2H, m), 5.13-5.01 (2H, m), 4.73-4.55 (2H, m), 4.35 (2H, d), 4.23-4.12 (1H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.28 (6H, d).

[3487]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$.

[3488]

실시예 335 및 336

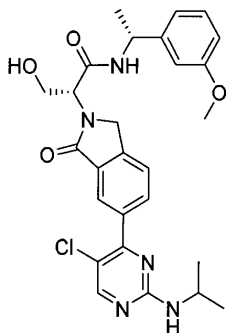
[3489] 제조예 177 및 178로부터 실시예 334와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
335		2-[6-(5-브로모-2- {[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.20 (1H, t), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.51 (1H, d), 5.14-5.03 (1H, m), 4.68-4.51 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.24-4.10 (1H, m), 3.81-3.62 (5H, m), 1.47 (3H, d), 1.29 (3H, d).	554
336		2-(6-{5-브로모-2- [(옥산-4- 일]아미노}피리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S,2S)-2-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.51 (2H, dd), 7.29 (3H, s), 7.27-7.19 (1H, m), 5.41-5.29 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.71-4.54 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.53 (2H, t), 3.42-3.35 (1H, m), 1.76 (2H, dd), 1.63-1.52 (2H, m), 1.42-1.34 (1H, m), 1.18 (4H, d).	580

[3490]

[3491] 실시예 337

[3492] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[3493]

[3494] MeCN (3 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (제조예 180, 100 mg, 0.27 mmol), (2R)-2-아미노-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드 (제조예 182, 95 mg, 0.4 mmol)

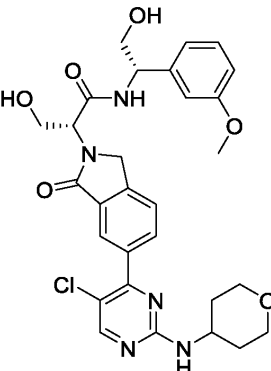
및 DIPEA (0.09 mL, 0.5 mmol)의 교반 용액을 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 이소-프로필아민 (0.1 mL, 1.17 mmol)을 첨가하고, 가열을 밤새 계속하였다. 반응물을 농축시키고, 물 (10 mL)과 EtOAc (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 분획을 추가로 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (물 중 20 - 60% MeCN)에 의해 정제하여 표제 화합물 (52 mg, 37%)을 수득하였다.

[3495] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.38-8.25 (2H, m), 8.05 (1H, d), 7.61-7.52 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 5.12 (1H, d), 5.09-5.00 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.85-4.72 (2H, m), 4.27-4.12 (2H, m), 4.06 (1H, d), 3.80 (4H, d), 1.44 (3H, d), 1.28 (6H, d).

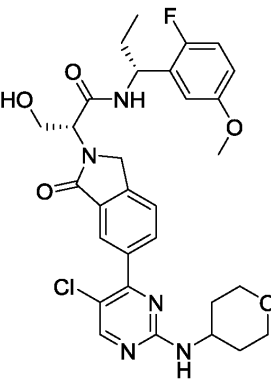
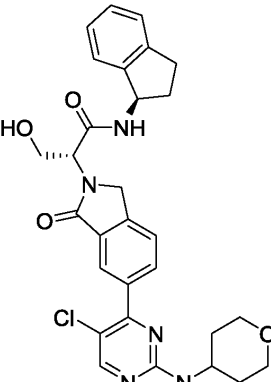
[3496] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 524$

[3497] 실시예 338-343

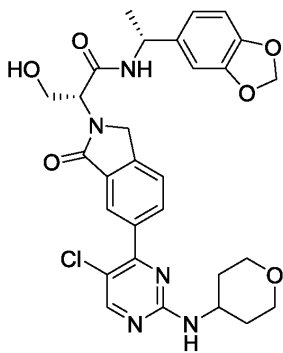
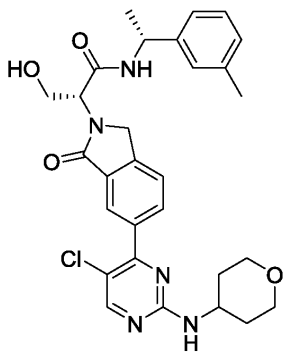
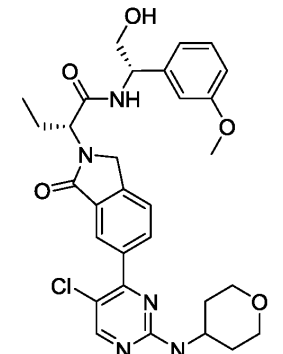
[3498] 하기 화합물을 적절한 아민 (제조예 183 - 187) 및 옥산-4-아민을 사용하여 실시예 337과 유사한 방식으로 메틸 2-(브로모메틸)-5-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)벤조에이트 (제조예 180)로부터 제조하였다.

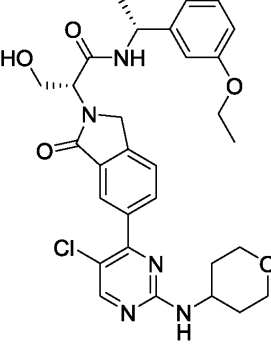
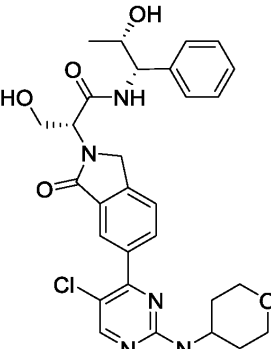
실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
338		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 8.35 (1H, s), 8.31-8.21 (1H, m), 8.12-8.02 (1H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.26 (1H, t), 7.00-6.88 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 5.00 (1H, dd), 4.89 (1H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 4.18-4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.89-3.79 (3H, m), 3.79-3.70 (2H, m), 3.54 (2H, dd), 2.02 (2H, d), 1.71-1.55 (2H, m).	582

[3499]

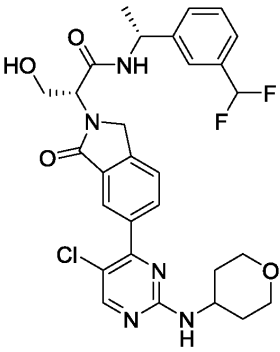
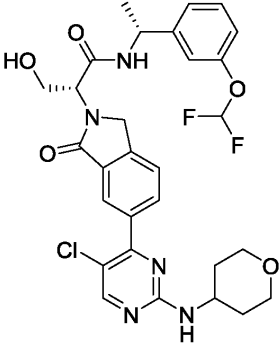
339		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)프로필]-3-히드록시프로판아미드	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.49-8.28 (1H, m), 8.28-8.14 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.96-6.88 (1H, m), 6.86-6.76 (1H, m), 5.09 (1H, t), 5.06-5.01 (1H, m), 4.18-3.90 (7H, m), 3.79 (3H, s), 3.54 (2H, t), 3.43 (1H, t), 2.09-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.53-1.39 (1H, m), 1.01-0.81 (3H, m).	598
340		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2,3-다히드로-1H-인텐-1-일]-3-히드록시프로판아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.35-8.29 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.02-7.94 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.50-5.30 (2H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.30-4.16 (1H, m), 4.16-4.04 (2H, m), 4.00 (2H, d), 3.54 (2H, t), 3.07-2.89 (1H, m), 2.89-2.75 (1H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.69-1.50 (2H, m).	548

[3500]

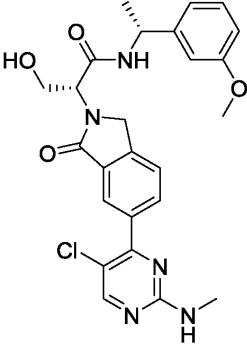
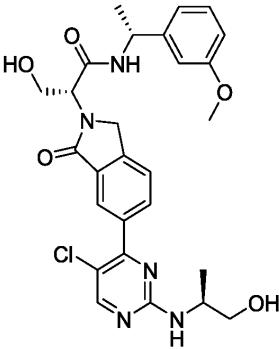
341		(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.65 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.79 (3H, d), 5.96 (2H, s), 5.07-4.93 (1H, m), 4.89 (1H, d), 4.88-4.66 (2H, m), 4.27 (1H, dd), 4.21-4.10 (1H, m), 4.10-3.94 (3H, m), 3.62-3.48 (2H, m), 1.69 (2H, d), 1.42 (3H, d), 0.96-0.79 (2H, m).	580
342		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.38-8.33 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.27-7.20 (1H, m), 7.17-7.06 (4H, m), 5.24 (1H, d), 5.10-4.99 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.87-4.66 (2H, m), 4.23 (1H, dd), 4.14-3.95 (4H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.13-2.04 (2H, m), 1.63-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	550
343		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.31-7.21 (1H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 5.14-5.10 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.86 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.12-4.01 (1H, m), 4.01-3.90 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.79-3.66 (2H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.52 (4H, m), 1.14 (3H, t).	566

346		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(3- 에톡시페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.89 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 5.37-5.22 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 5.00-4.92 (1H, m), 4.83-4.70 (2H, m), 4.19 (1H, dd), 4.16-3.97 (7H, m), 3.56 (2H, t), 2.09-2.04 (2H, m), 1.66-1.52 (2H, m), 1.44 (3H, d), 1.40 (3H, t).	580
347		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(1S,2S)- 2-히드록시-1- 페닐프로필]프로판아- 미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.32 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.36-7.30 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.21-5.11 (1H, m), 4.92-4.66 (3H, m), 4.17-3.92 (7H, m), 3.54 (2H, t), 2.04 (2H, d), 1.66-1.47 (2H, m), 1.45-1.22 (1H, m), 1.10 (3H, d).	566

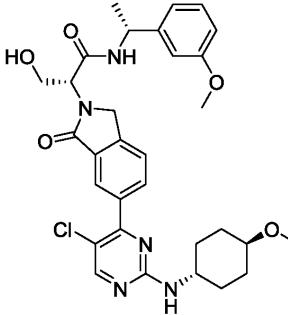
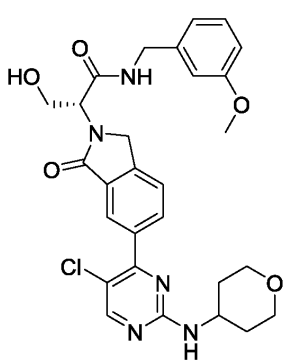
[3506]

348		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메틸)페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.55 (2H, d), 7.49-7.38 (4H, m), 6.63 (1H, t), 5.32 (1H, d), 5.15-5.04 (1H, m), 5.00 (1H, t), 4.76 (2H, s), 4.17 (1H, dd), 4.13-3.94 (5H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 2.06 (2H, d), 1.66-1.51 (2H, m), 1.48 (3H, d).	586
349		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]에틸]-3-히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d), 6.53 (1H, t), 5.26 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 4.95 (1H, t), 4.84-4.69 (2H, m), 4.22 (1H, dd), 4.11-3.98 (4H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.63-1.57 (2H, m), 1.46 (3H, d).	602

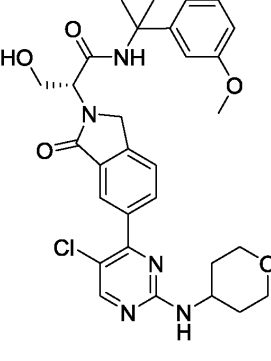
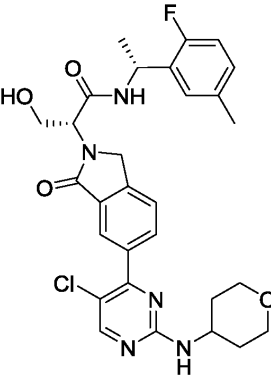
[3507]

350		(2R)-2-[6-[5-클로로-2-(4-일)-(메틸아미노)피리미딘-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.26 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 5.31 (1H, s), 5.10-4.99 (1H, m), 4.96 (1H, t), 4.83-4.69 (2H, m), 4.21 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.80 (3H, s), 3.05 (3H, d), 1.45 (3H, d).	496
351		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.31 (1H, s), 8.28-8.20 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.27-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.73-6.64 (2H, m), 5.46 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 5.01-4.92 (1H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.28-4.14 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 3.82-3.75 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 1.48 (3H, d), 1.30 (4H, d).	540

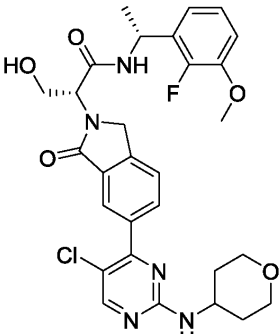
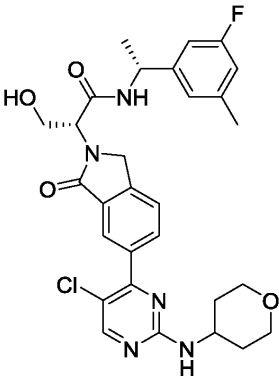
[3508]

352		(2R)-2-[6-(5-클로로-2- [[트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아 미노}피리미딘-4-일)-1- 옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3- 히드록시-N-[(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]프로 판아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.13-7.03 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.72-6.66 (2H, m), 5.17 (1H, d), 5.10-5.00 (1H, m), 4.97 (1H, t), 4.78-4.71 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06 (1H, dd), 3.91-3.82 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.36 (2H, s), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-3.08 (1H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 2.19 (2H, d), 2.14-2.03 (4H, m), 1.89 (2H, d), 1.49 (3H, d).	594
353		(2R)-2-[6-(5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(3- 메톡시페닐)메틸]프로 판아미드	1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.24-7.17 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 4.90 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 4.70 (1H, d), 4.27 (2H, s), 3.98-3.91 (3H, m), 3.87 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.43-3.32 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61-1.47 (2H, m).	552

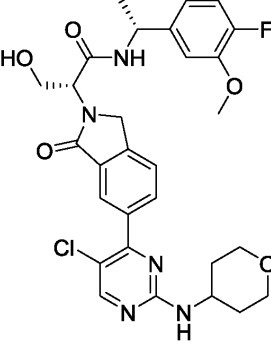
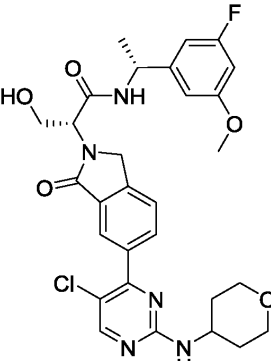
[3509]

354		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[2-(3-메톡시페닐)프로판-2-일]프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (2H, d), 8.05 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 5.24 (1H, d), 4.97-4.87 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.63 (1H, d), 4.21 (1H, dd), 4.03 (3H, d), 3.90-3.74 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.57 (2H, t), 2.13-1.96 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.62-1.54 (2H, m).	580
355		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.06-7.00 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 5.29-5.14 (2H, m), 4.91 (1H, t), 4.86-4.67 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.14-3.98 (4H, m), 3.63-3.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.07 (2H, d), 1.61-1.54 (2H, m), 1.45 (3H, d).	568

[3510]

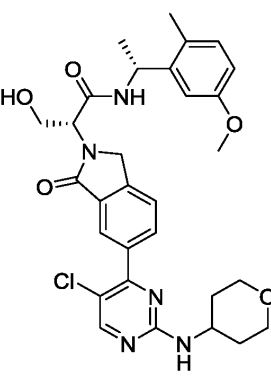
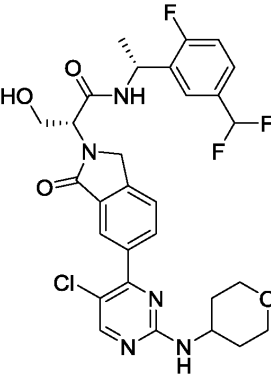
356		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-3-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.11-6.99 (1H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 5.33-5.20 (2H, m), 4.96 (1H, t), 4.84-4.70 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 4.15-3.94 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.64-3.48 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.67-1.50 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584
357		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.81 (2H, t), 5.20 (1H, d), 5.08-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.88-4.61 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.69 (1H, s), 3.63-3.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.11-2.06 (2H, m), 1.60-1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d).	568

[3511]

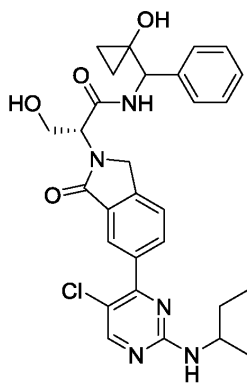
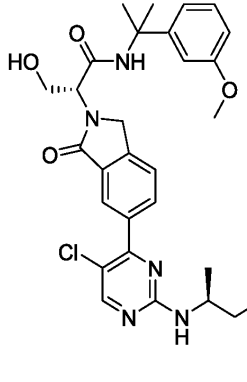
358		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(4-플루오로-3- 메톡시페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.93 (1H, dd), 6.88-6.79 (1H, m), 5.23 (1H, d), 5.09-4.97 (1H, m), 4.89 (1H, t), 4.86-4.77 (2H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 4.11-3.98 (5H, m), 3.90 (3H, s), 3.62-3.49 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.62-1.54 (2H, m), 1.44 (3H, d).	584
359		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(3-플루오로-5- 메톡시페닐)에틸]-3- 히드록시프로판아미드	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.71-6.58 (2H, m), 6.57-6.44 (1H, m), 5.20 (1H, d), 5.06-4.95 (1H, m), 4.90 (1H, t), 4.87-4.65 (2H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 4.11-3.97 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 3.62-3.49 (2H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 1.43 (3H, d).	584

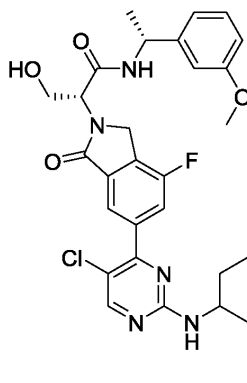
[3512]

360		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(1R)-1-(6- 메틸피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	1H NMR (400 MHz, Me- d3-OD): 8.35 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.22 (1H, d), 7.14 (1H, d), 5.11-4.99 (2H, m), 4.87 (1H, d), 4.80-4.75 (1H, m), 4.18- 4.02 (3H, m), 3.98 (2H, d), 3.59-3.48 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.48 (3H, d).	551
361		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(1R)-1-(6- 메톡시피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.61 (1H, d), 5.23 (1H, d), 5.12-5.00 (2H, m), 4.88-4.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.15-4.06 (2H, m), 4.05-3.97 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.61-3.52 (2H, m), 2.08 (2H, d), 1.62-1.55 (2H, m), 1.43 (3H, d).	567

362		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(5-메톡시-2-메틸페닐)에틸]프로판아미드	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.10-7.99 (1H, m), 7.66 (1H, dd), 7.03 (1H, dd), 6.90 (1H, dd), 6.76-6.59 (1H, m), 5.23-5.11 (1H, m), 5.11-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.81 (5H, s), 4.76-4.63 (1H, m), 4.15-3.84 (5H, m), 3.53 (2H, t), 2.29 (3H, d), 2.00 (2H, d), 1.71-1.54 (2H, m), 1.41 (3H, dd).	580
363		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-(디플루오로메틸)-2-플루오로페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.12-8.00 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 7.60-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (1H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, dt), 5.35-5.23 (1H, m), 5.14-5.01 (1H, m), 4.87 (1H, d), 4.77-4.69 (1H, m), 4.23-4.01 (3H, m), 3.97 (2H, d), 3.64-3.48 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.70-1.55 (2H, m), 1.51 (3H, dd).	604

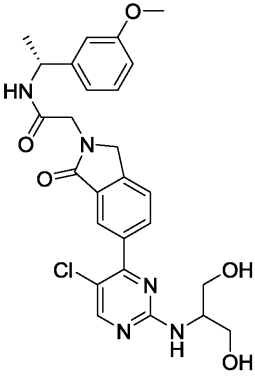
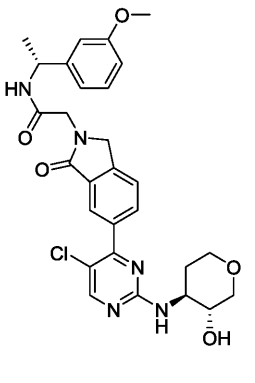
[3514]

364		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(1- 히드록시시클로프로필 (페닐)메틸]프로판아 미드	¹ H NMR (400 MHz, Me- d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19-8.03 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.32-7.16 (2H, m), 5.20-5.06 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.79 (1H, s), 4.16-4.03 (4H, m), 3.99 (2H, d), 3.80-3.68 (1H, m), 3.56 (2H, d), 2.01 (2H, s), 1.67-1.60 (2H, m), 0.89 (4H, s).	578
365		(2R)-2-[6-(5-클로로-2- {[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘-4- 일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-3- 히드록시-N-[2-(3- 메톡시페닐)프로판-2- 일]프로판아미드	¹ H NMR (400 MHz, Me- d ₃ -OD): 8.32 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.70 (1H, dd), 5.06 (1H, dd), 4.78- 4.58 (2H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 4.11-3.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.67- 3.52 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.26 (3H, d).	554

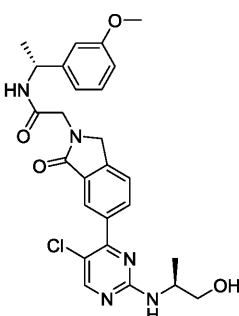
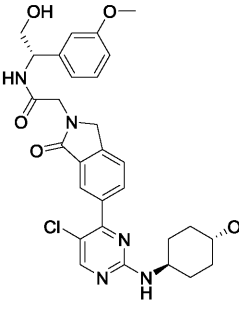
367		(2R)-2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-4-플루오로-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-3- 히드록시-N-[(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]프로 판아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.37 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 6.91 (2H, d), 6.88- 6.79 (2H, m), 5.19 (1H, d), 5.11-5.00 (1H, m), 4.90-4.73 (3H, m), 4.33- 4.22 (1H, m), 4.11-3.98 (4H, m), 3.83 (3H, s), 3.60-3.54 (2H, m), 2.07 (2H, d), 1.65-1.58 (2H, m), 1.46 (3H, d).	584

실시예 368-400

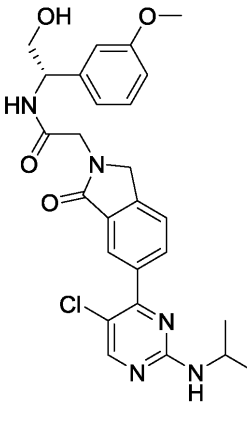
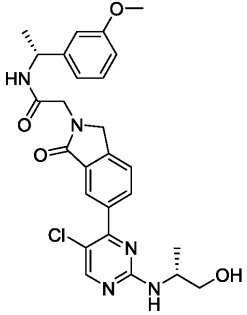
하기 표 중 화합물을 적절한 할로 치환된 피리미딘으로부터 출발하여, 제조예 231에 기재된 유사한 절차를 사용 하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	LCMS [M+H] ⁺	NMR
368		2-(6-{5-클로로-2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	526	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.01-6.88 (2H, m), 6.88-6.78 (1H, m), 5.11-4.96 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.49-4.32 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.86-3.79 (3H, m), 3.79-3.71 (4H, m), 1.50 (3H, d).
369		2-[6-(5-클로로-2-[(1R,2S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	552	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 6.94 (2H, d), 6.82 (1H, dd), 5.14-4.97 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.57-4.31 (2H, m), 4.02-3.87 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.73-3.56 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m), 3.29-3.03 (1H, m), 2.25-2.09 (1H, m), 1.78-1.56 (1H, m), 1.48 (3H, d).

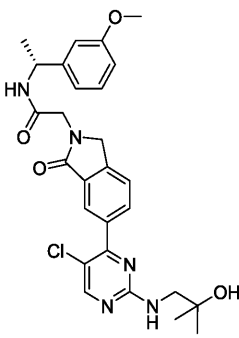
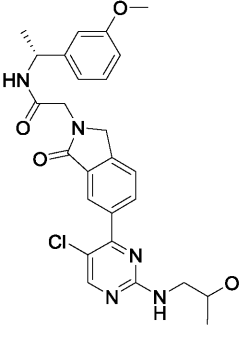
[3519]

370		2-[6-(5-클로로-2- {(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	510	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06- 7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.93- 6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.69-4.54 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.44 (1H, m), 3.39-3.31 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).
371		2-[6-(5-클로로-2- {(트랜스-4- 히드록시시클로헥 실]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1- (3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	564	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06- 7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.71-3.52 (3H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 1.97-1.66 (4H, m), 1.38-1.11 (4H, m).

[3520]

372		2-[6-(5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	508	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.51 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.40-4.23 (2H, m), 4.10-3.98 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.51 (2H, m), 1.18 (6H, d).
373		2-[6-(5-클로로-2-[(2R)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	510	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.24 (2H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.65 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.03-3.93 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53-3.45 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.14 (3H, d).

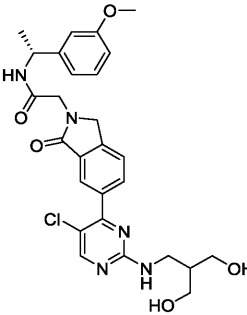
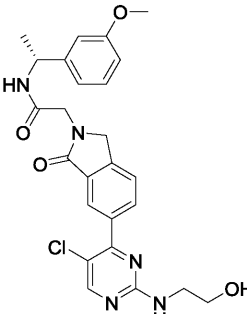
[3521]

374		2-(6-{5-클로로-2-[(2-히드록시-2-메틸프로필)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	524	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.16 (2H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.50 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.33 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.13 (6H, s).
375		2-(6-{5-클로로-2-[(2-히드록시프로필)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	510	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.28-3.21 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.08 (3H, d).

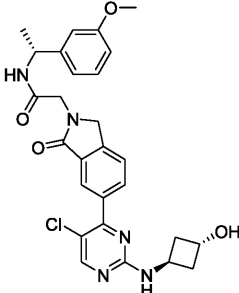
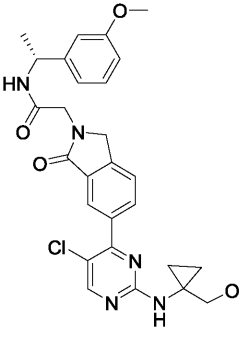
[3522]

376		2-(6-{5-클로로-2-[[2-아세트아미도에틸]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	537	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.91 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.42-3.32 (2H, m), 3.28-3.20 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.38 (3H, d).
377		2-(6-{5-클로로-2-[[2-시아노에틸]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	505	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.09-7.94 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.56 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.38 (3H, d).
378		2-(6-{5-클로로-2-[[2-시아노에틸]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	489	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.21-7.94 (3H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.35 (2H, d), 4.26 (2H, s), 3.79-3.72 (3H, m), 1.38 (3H, d).

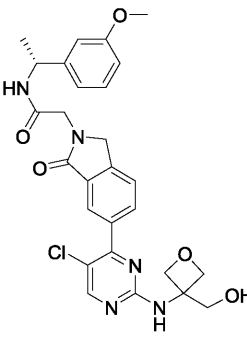
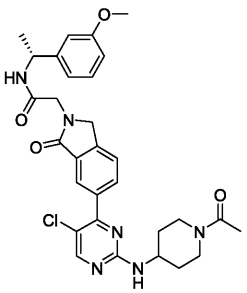
[3523]

379		2-[6-(5-클로로-2- [[3-히드록시-2- (히드록시메틸)프로 필]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	526	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.08-7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.36-7.20 (2H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 6.85-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.73 (1H, d), 4.60 (2H, s), 4.52 (1H, t), 4.26 (2H, s), 4.13-4.00 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.72-3.63 (1H, m), 3.49-3.33 (3H, m), 3.26 (1H, dd), 1.38 (3H, d).
380		2-(6-{5-클로로-2- [(2- 히드록시에틸)아미 노]피리미딘-4-일}- 1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	496	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.69-4.55 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.38 (2H, q), 1.38 (3H, d).

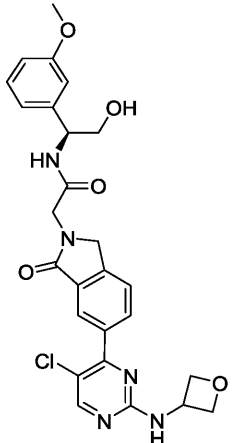
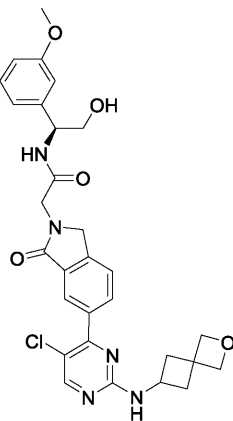
[3524]

381		2-[6-(5-클로로-2-[[트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.76 (1H, m), 5.00-4.88 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.19 (4H, m), 3.76 (3H, s), 2.36-2.07 (4H, m), 1.38 (3H, d).
382		2-[6-(5-클로로-2-[[1-(히드록시메틸)시클로프로필]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.28-7.20 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.50 (2H, d), 1.38 (3H, d), 0.55 (4H, s).

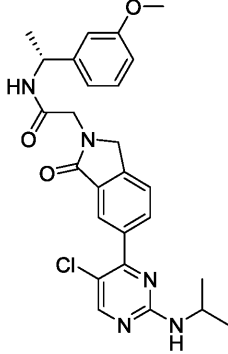
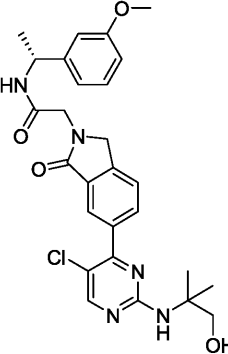
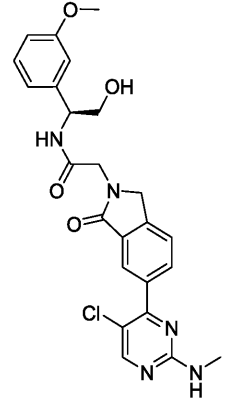
[3525]

383		2-[6-(5-클로로-2- [[3- (히드록시메틸)옥세 탄-3- 일]아미노}피리미딘 -4-일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	538	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.96 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.28-7.20 (1H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 5.06 (1H, t), 4.99-4.89 (1H, m), 4.66-4.57 (4H, m), 4.53 (2H, d), 4.25 (2H, s), 3.79-3.73 (5H, m), 1.38 (3H, d).
384		2-(6-{2-[(1- 아세틸피페리딘-4- 일]아미노]-5- 클로로피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	577	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05- 7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.28- 7.21 (1H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (3H, s), 4.02-3.91 (1H, m), 3.85-3.70 (4H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.80-2.66 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m), 1.52-1.26 (5H, m).

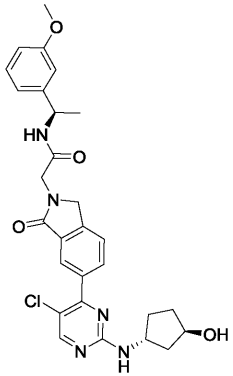
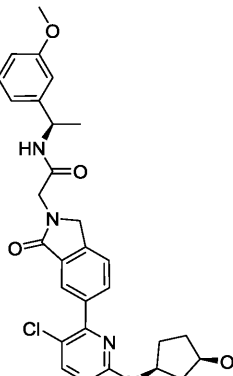
[3526]

385		2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	524	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.53-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.97-4.82 (3H, m), 4.77 (2H, t), 4.60 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.38-4.22 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m).
386		2-{6-[5-클로로-2-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	564	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.80 (2H, m), 4.60 (4H, d), 4.50 (2H, s), 4.37-4.23 (2H, m), 4.20-4.07 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.67-3.51 (2H, m), 2.64-2.55 (2H, m), 2.18 (2H, d).

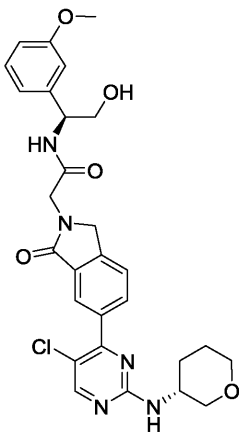
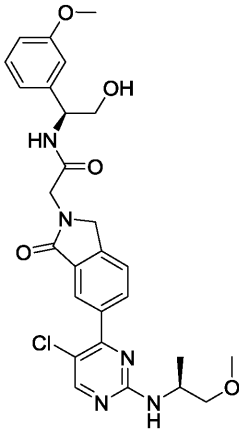
[3527]

387		2-(6-{5-클로로-2-[[프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 3.76 (3H, s), 1.38 (3H, d), 1.18 (6H, d).
388		2-(6-{5-클로로-2-[[1-히드록시-2-메틸프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	524	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.94-6.86 (2H, m), 6.86-6.76 (2H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.82 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.53 (2H, d), 1.38 (3H, d), 1.33 (6H, s).
389		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	482	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.37-4.22 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.53 (2H, m), 2.84 (3H, d).

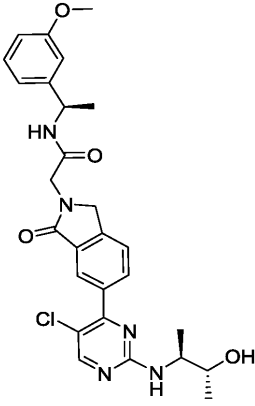
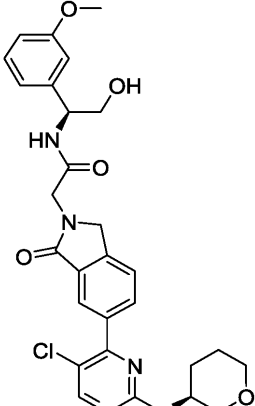
[3528]

390		2-[6-(5-클로로-2- {[(1R,3R)-3- 히드록시시클로펜 틸]아미노}페리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.07-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.37 (1H, dd), 4.26 (2H, s), 4.24-4.16 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.15-2.02 (1H, m), 1.98-1.83 (2H, m), 1.75-1.62 (1H, m), 1.54-1.41 (2H, m), 1.38 (3H, d).
391		2-[6-(5-클로로-2- {[(1S,3R)-3- 히드록시시클로펜 틸]아미노}페리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, d), 4.25 (2H, s), 4.20-4.08 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.79-1.55 (3H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.38 (3H, d).

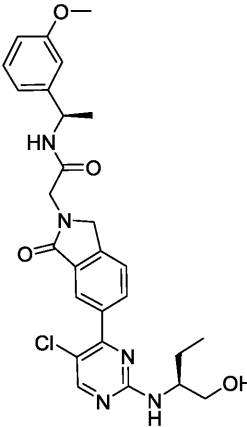
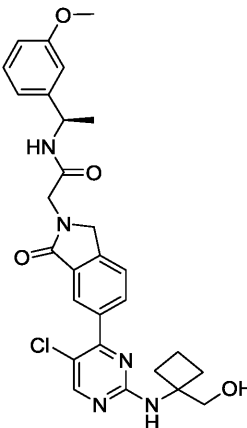
[3529]

392		2-[6-(5-클로로-2- {{{(3R)-옥산-3- 일}아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1- (3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	552	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06-7.94 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.85-6.78 (1H, m), 4.92-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.39-4.21 (2H, m), 3.87 (2H, d), 3.79-3.69 (4H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.56 (2H, t).
393		2-[6-(5-클로로-2- {{{(2S)-1- 메톡시프로판-2- 일}아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1- (3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	540	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.50 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.07-7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.30 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.21-4.11 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.63-3.52 (2H, m), 3.43 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 1.15 (3H, d).

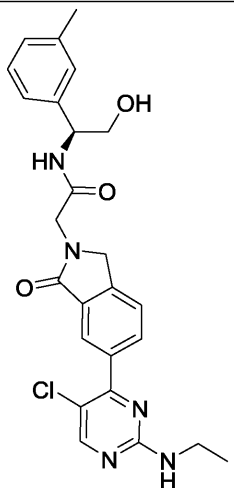
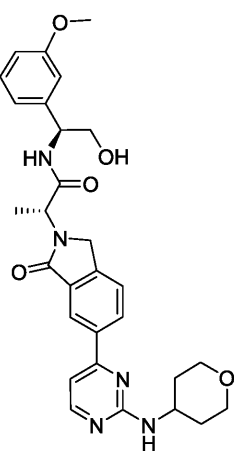
[3530]

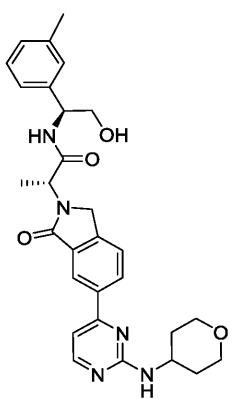
394		2-[6-(5-클로로-2- {[(2S,3R)-3- 히드록시부탄-2- 일]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	524	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.06- 7.95 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.73-3.63 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.10 (6H, dd).
395		2-[6-(5-클로로-2- {[(3S)-옥산-3- 일]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1S)-2-히드록시-1- (3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	552	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.85-6.78 (1H, m), 4.91-4.82 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.23 (2H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.79-3.70 (4H, m), 3.63-3.53 (2H, m), 3.12 (1H, t), 1.97 (1H, s), 1.70 (1H, s), 1.57 (2H, t).

[3531]

396		2-[6-(5-클로로-2- {[(2S)-1- 히드록시부탄-2- 일]아미노}피리미딘 -4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.07- 7.96 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.13 (2H, m), 6.90 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 4.99-4.89 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.91-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.53- 3.44 (1H, m), 3.44-3.34 (1H, m), 1.77-1.61 (1H, m), 1.54-1.40 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94-0.87 (3H, m).
397		2-[6-(5-클로로-2- {[1- (히드록시메틸)시클 로부틸]아미노}피리 미딘-4-일)-1-옥소- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.46-8.40 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.04-7.96 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.28-7.21 (1H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.72 (1H, t), 4.60 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.66 (2H, d), 2.31- 2.19 (2H, m), 2.19-2.07 (2H, m), 1.89-1.68 (2H, m), 1.38 (3H, d).

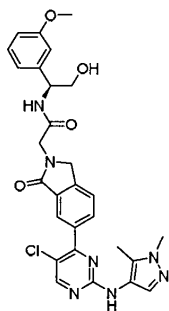
[3532]

398		2-{6-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.49 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.01-7.92 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.16-7.09 (2H, m), 7.06 (1H, d), 4.90-4.80 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.38-4.22 (2H, m), 3.57 (2H, t), 3.37-3.32 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.15 (3H, t).
399		(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.52 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.30-7.18 (3H, m), 6.89 (2H, d), 6.84-6.77 (1H, m), 5.02 (1H, q), 4.88-4.71 (3H, m), 4.60 (1H, d), 4.10-3.97 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.75 (3H, s), 3.61-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 1.89 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.45 (3H, d).

400		(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	516	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.50 (1H, d), 8.47-8.30 (3H, m), 7.74 (1H, d), 7.29-7.17 (3H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.86-4.71 (3H, m), 4.59 (1H, d), 4.10-3.98 (1H, m), 3.90 (2H, d), 3.59-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.90 (2H, d), 1.63-1.49 (2H, m), 1.43 (3H, d).

실시예 401

2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3537]

[3538]

N-메틸 피롤리딘은 (0.23 mL) 중 2-[6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (제조예 169, 0.05 g, 0.10 mmol) 및 1,5-디메틸-1H-피라졸-4-아민 (0.011 g, 0.10 mmol) 및 디옥산 중 4M HCL (3 μ L, 0.01 mmol)의 교반 용액을 100℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 직접 역상 바이오타지 (구매 용리, 0-40%, MeCN/물)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3539]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.08-9.03 (1H, m), 8.50 (2H, d), 8.08-7.97 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.93-6.87 (2H, m), 6.84-6.79 (1H, m), 4.91-4.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.36-4.24 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.62-3.54 (2H, m), 2.18 (3H, s)..

[3540]

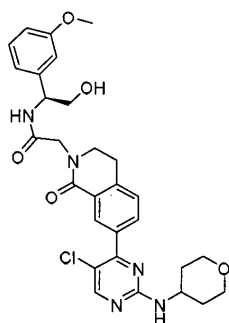
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562$.

[3541]

실시예 402

[3542]

2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3543]

[3544]

DCM (7.87 mL) 중 2-(7-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)아세트산 (제조예 233, 0.200 g, 0.48 mmol), (2S)-2-아미노-2-(3-메틸페닐)에탄-1-올 히드로클로라이드 (0.088 g, 0.53 mmol) 및 HATU (0.274 g, 0.53 mmol)에 디이소프로필에틸아민 (1.10 mL, 6.30 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트 (3 x)로 추출하였다. 합한 유기부를 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 바이오타지 (구매 용리, 0-40%, MeCN/물)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[3545]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.42 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.93-6.86 (2H, m), 6.84-6.77 (1H, m), 4.89-4.80 (2H, m), 4.31-4.18 (2H, m), 3.98-3.81 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.68-3.55 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.12-3.00 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59-1.45 (2H, m).

[3546]

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

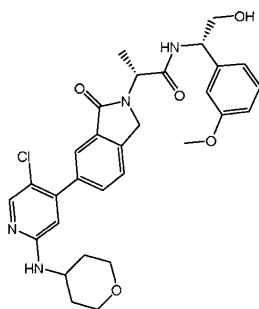
[3547]

실시예 403

[3548]

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-

2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[3549]

[3550]

NMP (0.1 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (58 μ L, 0.33 mmol, 3 당량) 및 4-아미노옥산(58 μ L, 0.56 mmol, 5 당량) 중 (2R)-2-[6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드 (제조예 239, 54 mg, 0.11 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 140 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. 부분 반응물을 140 $^{\circ}$ C에서 추가로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가로 EtOAc로 추출한 다음, 합한 유기부를 물 (x2) 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 칼럼, 10g SNAP - EtOAc 중 0-10% MeOH에 의해 정제하였다. 생성물을 물 중 45-70% MeCN를 용리하여 추가로 역상 C18 카트리지 (30 g SNAP)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3551]

LC-MS: $[M+H]^+ = 565$.

[3552]

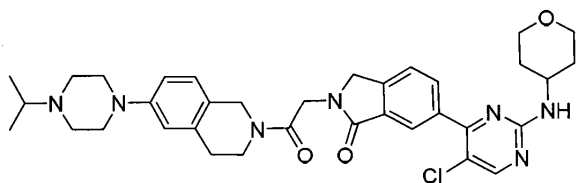
^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8.51 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.75-7.63 (3H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 6.84-6.75 (2H, m), 6.57-6.52 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.88-4.79 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.59 (1H, d), 3.98-3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.60-3.51 (2H, m), 3.42 (2H, dd), 1.89 (2H, d), 1.48-1.41 (5H, m).

[3553]

실시예 404

[3554]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-[6-[4-(프로판-2-일)피페라진-1-일]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3555]

[3556]

실시예 2과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 생성물을 MeOH 중 추가의 SCX (3 g)에 의해 정제하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (69 mg, 0.105 mmol, 44% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3557]

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.09 - 7.01 (1H, m), 6.85 - 6.73 (2H, m), 4.67 - 4.49 (6H, m), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.72 (1H, t), 3.65 (1H, t), 3.42 - 3.35 (2H, m), 3.09 (4H, br. s), 2.87 (1H, t), 2.75 (1H, t), 2.58 (4H, br. s), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.61 - 1.47 (2H, m), 1.02 (6H, d) (1개의 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐).

[3558]

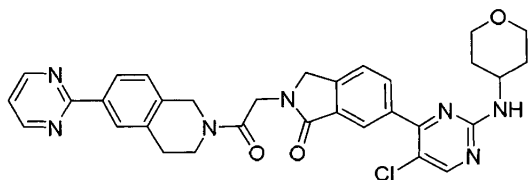
LC-MS: $[M+H]^+ = 644$.

[3559]

실시예 405

[3560]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-[6-(피리미딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3561]

[3562]

실시예 2과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 생성물을 MeOH 중 추가의 SCX (3 g)에 의해 정제하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (63 mg, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3563]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.91 (2H, d), 8.46 (1H, s), 8.30 - 8.21 (2H, m), 8.06 - 8.03 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.48 - 7.43 (1H, m), 7.38 (1H, dd), 4.86 (1H, s), 4.71 (1H, s), 4.65 - 4.59 (4H, m), 3.99 - 3.80 (4H, m), 3.75 (1H, t), 3.43 - 3.35 (2H, m), 3.06 (1H, t), 2.93 (1H, t), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.60 - 1.47 (2H, m).

[3564]

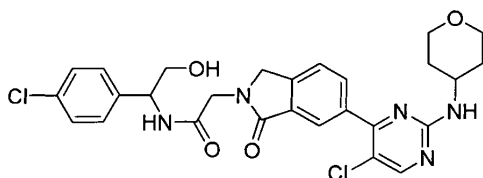
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596$.

[3565]

실시예 406

[3566]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3567]

[3568]

실시예 2과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3569]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br)), 1H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 4.87 (dt, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H).

[3570]

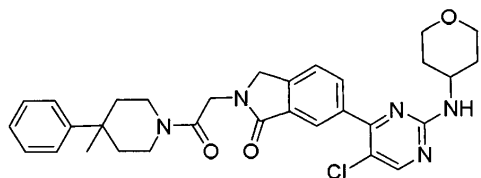
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556$.

[3571]

실시예 407

[3572]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(4-메틸-4-페닐피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3573]

[3574]

트리에틸아민 (83 μl , 0.596 mmol)을 DCM:DMF (3 mL (10:1)) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol), 4-메틸-4-페닐피페리딘 (34.8 mg, 0.199 mmol) 및 HATU (83 mg, 0.218 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (5 mL)으로 희석한 다음, 1M HCl (5mL), 포화 수성 NaHCO_3 (5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 4 g 칼럼, 이소헥산 중 50-100% EtOAc)를 사용하여 정제하여 무색 유리를 수득하였다. 디에틸 에테르에 의해 연화

처리하고, 건조하여 표제 화합물 (75 mg, 66%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3575]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

[3576]

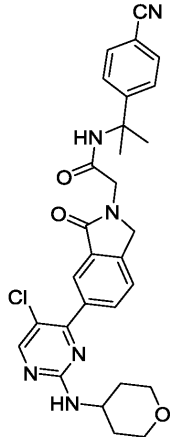
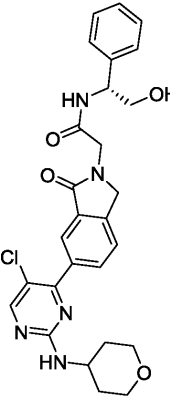
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560$.

[3577]

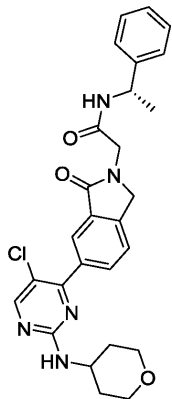
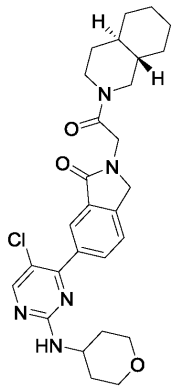
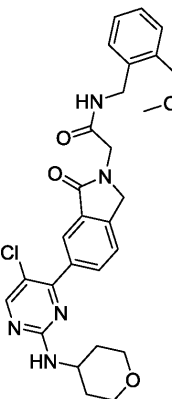
실시예 408-436

[3578]

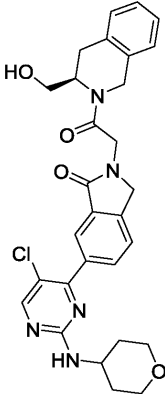
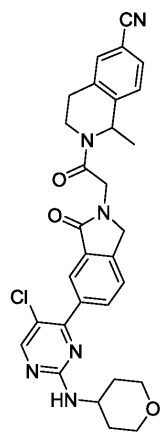
2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터의 실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
408		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-시아노페닐)-프로판-2-일]아세트아미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (s (br), 1H), 7.54 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)	545
409		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-페닐에틸]아세트아미드	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (br m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.87-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

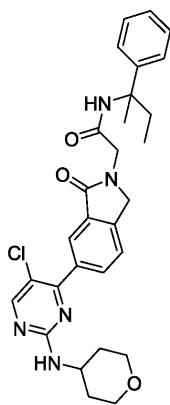
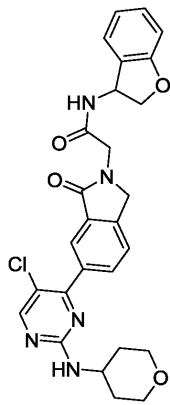
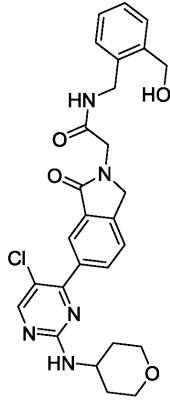
[3579]

410		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1- 페닐에틸]아세트아미 드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ: 8.60 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br)), 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.97 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, 3H)	506
411		(트랜스) 2-{2- [(4aS,8aR)- 데카히드로이소퀴놀린 -2-일]-2-옥소에틸}-6- {5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.02- 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.55-4.38 (m, 5H), 4.25-4.22, 3.78-3.74, 3.07- 3.01, 2.71-2.65 및 2.57-2.51 (m, 2H), 3.97-3.74 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.70-1.47 (m, 8H), 1.31-0.88 (m, 6H)	524
412		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[[2- (메톡시메틸)페닐]메틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ: 8.51 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.86- 1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H)	536

[3580]

413		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3R)-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ @ 373K) δ: 8.40 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24-7.10 (m, 5H), 5.11-4.15 (br m, 9H), 4.03-3.86 (m, 3H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.07 (s (br), 1H), 1.92-1.89 (br m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).	548
414		2-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세틸]-1-메틸-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-6-카르보니트릴	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.50 (1H, t), 5.52 (0.6H, q), 5.37 (0.4H, q), 4.76 - 4.39 (4H, m), 4.06 - 3.81 (4H, m), 3.55 (1H, ddd), 3.44 - 3.34 (1H, m), 3.14 - 2.76 (3H, m), 1.85 (2H, d), 1.61 - 1.46 (3H, m), 1.40 (2H, d). (회전이성질체의 3:2 혼합물).	557

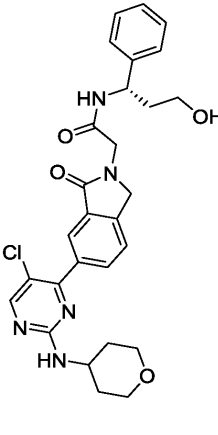
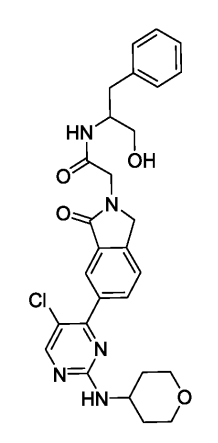
[3581]

415		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2- 페닐부탄-2- 일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ: 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 5H), 0.76 (t, 3H).	534
416		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2,3- 디히드로-1-벤조푸란- 3-일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ: 8.81 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (dt, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.57- 5.51 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.88-1.81 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).	520
417		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[[2- (히드록시메틸)페닐]메 틸]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d6) δ: 8.52 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 5.14 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.82 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)	522

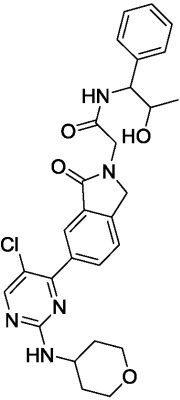
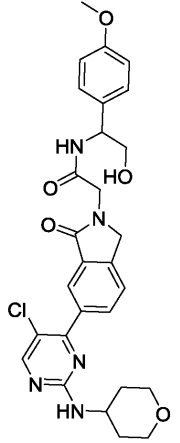
[3582]

418		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2-히드록시에톡시)페닐]메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.44 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.31 - 7.14 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.91 (1H, app td), 4.88 (1H, t), 4.62 (2H, s), 4.31 (2H, d), 4.27 (2H, s), 4.01 (2H, dd), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.77 - 3.69 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m).	552
419		3-[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세틸]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-카르보니트릴	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.80 - 7.55 (4H, m), 7.41 (1H, dd), 4.56 (4H, d), 3.87 (3H, s), 3.73 - 3.56 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.14 - 3.00 (2H, m), 3.01 - 2.86 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	557

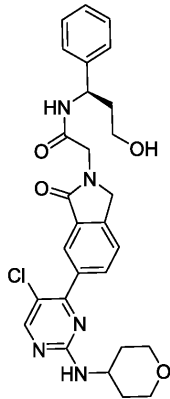
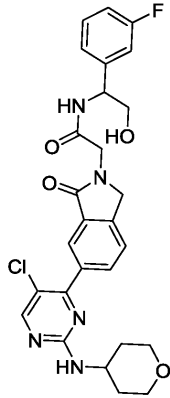
[3583]

420		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-3-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 1.76-1.95 (m, 4H), 1.53 (qd, 2H).	536
421		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(1- 히드록시-3- 페닐프로판-2- 일)아세트아미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.33 - 7.16 (m, 5H), 4.84 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.86 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (qd, 2H).	536

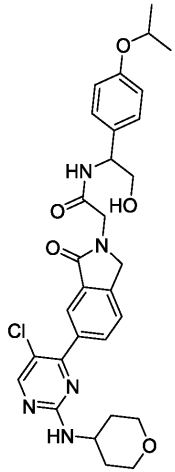
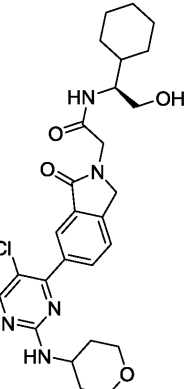
[3584]

422		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-(2- 히드록시-1- 페닐프로필)- 아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.51 (dd, 1H), 8.50 (dd, 0.22H), 8.44 (s (br), 1.22H), 8.01 (d, 1.22H), 7.96 (dd, 1.22H), 7.73 (d, 1.22H), 7.62 (s, 1.22H), 7.36 - 7.26 (m, 4.88H), 7.26 - 7.19 (m, 1.22H), 4.82 (d, 0.22H), 4.74 (d, 2H), 4.70 - 4.73 (m, 1.22H), 4.57 (s (br), 2.44H), 4.37 (d, 0.22H), 4.32 (d, 1H), 4.28 (d, 0.22H), 4.25 (d, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 4.88H), 3.42 - 3.33 (m, 2.44H), 1.88 - 1.79 (m, 2.44H), 1.58 - 1.46 (m, 2.44H), 1.02 (d, 3H), 0.99 (d, 0.66H). (시스- 및 트랜스-이성질체의 82:18 혼합물).	536
423		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[2- 히드록시-1-(4- 메톡시페닐)에틸]아세 트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.83 (dt, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (dd, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).	552

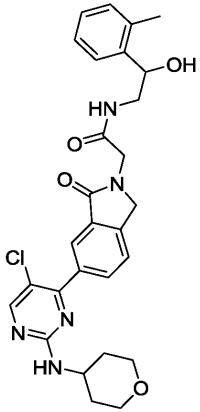
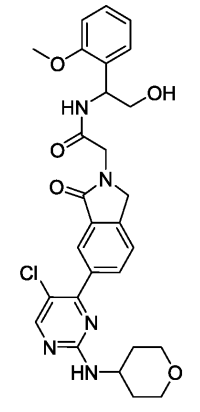
[3585]

424		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-3-히드록시-1- 페닐프로필]아세트아 미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.96 (td, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (s (br), 1H), 4.28 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 1.96 - 1.74 (m, 4H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)	536
425		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[1- (3-플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]아세트 아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.91 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)	540

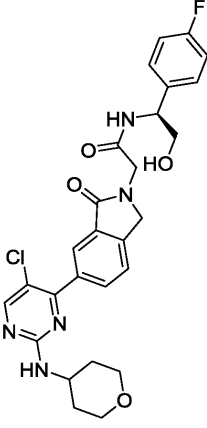
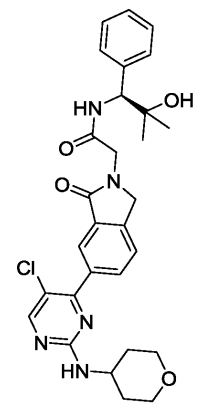
[3586]

426		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{2- 히드록시-1-[4-(프로판- 2- 일옥시)페닐]에틸}아세 트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.21 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.82 (dt, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 3H), 4.31 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 3.55 (dd, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.25 (d, 6H)	580
427		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-시클로헥실-2- 히드록시에틸]- 아세트아미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 4.59 (s, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.98-3.81 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.75-1.42 (m, 7H), 1.26-0.84 (m, 6H)	528

[3587]

428		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-2-(2-메틸페닐)에틸]-아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 5.38 (d, 1H), 4.86 (dt, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).	536
429		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.50 - 8.43 (2H, m), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.29 (1H, dd), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 6.95 - 6.90 (1H, m), 5.29 - 5.22 (1H, m), 4.88 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.98 - 3.83 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.59 - 3.52 (1H, m), 3.47 - 3.36 (3H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.47 (2H, m).	552

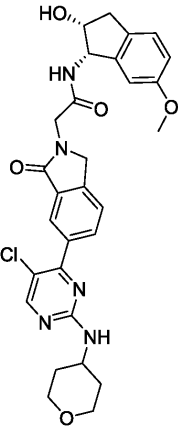
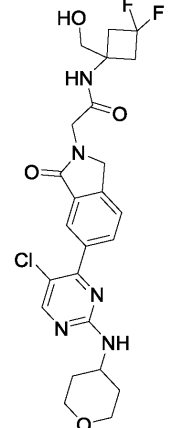
[3588]

430		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-(4- 플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]- 아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.57 (dd, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	540
431		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-2-히드록시-2- 메틸-1-페닐프로필]- 아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.48 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).	550

[3589]

432		2-(6-[5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-(2-플루오로-3- 메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]- 아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.63 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).	570
434		2-(6-[5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-(3-플루오로-5- 메틸페닐)-2- 히드록시에틸]아세트 아미드	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.85 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).	554

[3590]

435		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.14 (d, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.19 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.74 (d, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	564
436		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[3,3-디플루오로-1-(히드록시메틸)시클로부틸]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.17 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H).	522

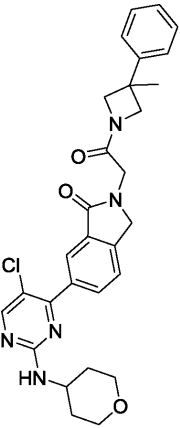
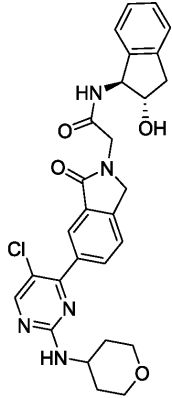
[3591]

[3592]

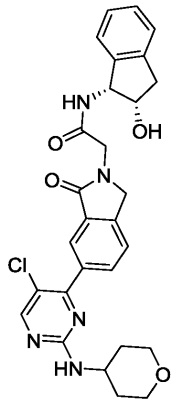
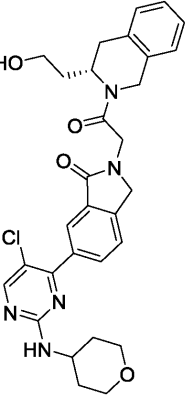
실시예 437-443

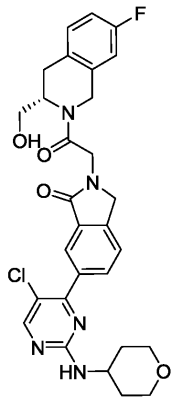
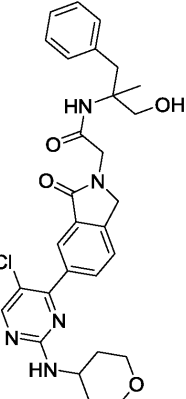
[3593]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터, 실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (명시된 바와 같이 산성 또는 염기성 방법)에 의해 정제하였다.

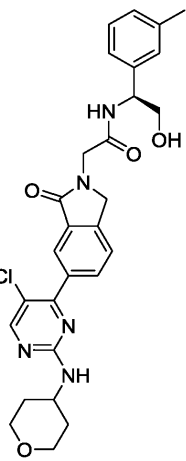
실시예	구조/정제 조건	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
437	 (염기성 방법)	6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(3-메틸-3-페닐아제티딘-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 4H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 2H), 1.83 (bs, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 2H)	532
438	 (산성 방법)	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.23 - 7.16 (3H, m), 7.16 - 7.08 (1H, m), 5.33 (1H, d), 5.07 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.37 - 4.19 (3H, m), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 3.11 (1H, dd), 2.77 - 2.63 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	534

[3594]

439	 (염기성 방법)	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R,2S)-2-히드록시- 2,3-디히드로-1H-인텐- 1-일]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.26 - 7.17 (4H, m), 5.22 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 4.66 (2H, s), 4.44 (1H, dd), 4.38 (2H, s), 3.95 - 3.85 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 3.06 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	534
440	 (산성 방법)	6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]페리미딘-4- 일}-2-{2-[(3S)-3-(2- 히드록시에틸)-1,2,3,4- 테트라히드로이소퀴놀 린-2-일]-2-옥소에틸}- 2,3-디히드로-1H- 이소인돌-1-온	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 7.77 - 7.72 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 - 7.16 (4H, m), 5.06 (0.7H, d, 주 회전이성질체), 4.90 - 4.81 (0.7H, m, 주 회전이성질체), 4.74 - 4.72 (0.5H, m, 부 회전이성질체), 4.68 - 4.44 (5H, m), 4.37 - 4.33 (0.5H, m, 부 회전이성질체), 4.09 (0.7H, d, 주 회전이성질체), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.55 - 3.47 (0.7H, m, 주 회전이성질체), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.19 (0.7H, dd, 주 회전이성질체), 2.94 (0.5H, dd, 부 회전이성질체), 2.81 - 2.64 (1.3H, m), 1.84 (2H, d), 1.70 - 1.36 (4H, m).	562

441		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(3S)-7-플루오로-3-(히드록시메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (산성 방법)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.11 (1H, ddd), 7.03 (1H, qd), 5.11 (1H, t), 4.99 (1H, d), 4.88 - 4.78 (1H, m), 4.70 - 4.48 (5H, m), 4.39 - 4.32 (1H, m), 4.16 (1H, d), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 3.20 - 3.01 (1H, m), 2.93 - 2.78 (1H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.44 (2H, m).	566
442		N-(2-벤질-1-히드록시프로판-2-일)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드 (산성 방법)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, 90°C) δ 8.41 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.01 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.29 - 7.14 (6H, m), 7.09 (1H, s), 4.61 - 4.57 (3H, m), 4.17 (2H, s), 4.03 - 3.86 (3H, m), 3.57 - 3.34 (4H, m), 3.11 (1H, d), 2.89 (1H, d), 1.96 - 1.82 (2H, m), 1.69 - 1.50 (2H, m), 1.18 (3H, s).	550

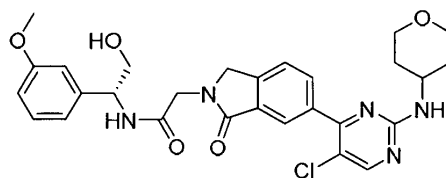
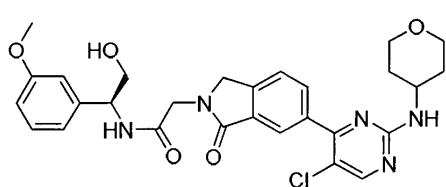
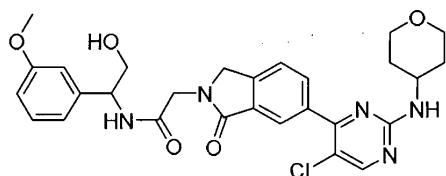
[3596]

443		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드 (산성 방법)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.15 - 7.07 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.93 (1H, s), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.35 - 4.22 (2H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.56 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m). (2개의 양성자 신호는 물 피크에 의해 중첩됨).	536

[3597]

[3598]

실시예 444, 445 및 456: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3599]

[3600]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드를 실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3601]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H).

[3602]

LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552$.

[3603]

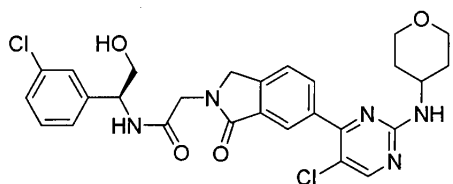
거울상이성질체를 용리액으로서 21ml/분에서 MeOH 중 0.1% NH_3 를 사용하여, 룩스 C4 (21.2mm x 250mm, 5 μm) 칼럼 상에서 정제용 HPLC에 의해 분리하여 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[3604]

실시예 447

[3605]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3606]

[3607]

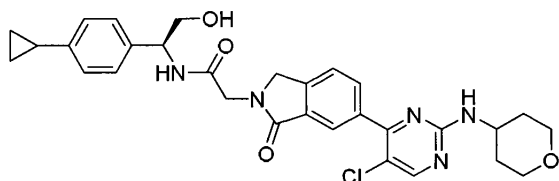
표제 화합물을 실시예 407과 유사한 절차 또는 그와 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있었다.

[3608]

실시예 448

[3609]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3610]

[3611]

실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (배리안, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 물 중 20-50% MeCN)에 의해 정제한

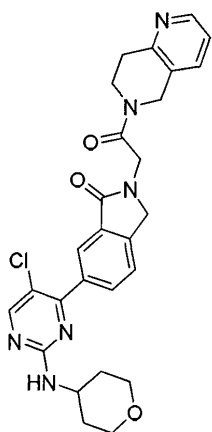
다음, HCl, NaHCO₃ 및 염수에 의해 세척하였다.

[3612] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.21 - 7.15 (2H, m), 7.06 - 6.98 (2H, m), 4.86 - 4.78 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 - 4.20 (2H, m), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.54 (2H, d), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.93 - 1.78 (3H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 0.94 - 0.88 (2H, m), 0.66 - 0.60 (2H, m). (주: OH가 관찰되지 않음).

[3613] LCMS: [M+H]⁺ = 562.

[3614] 실시예 449

[3615] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(5,6,7,8-테트라히드로-1,6-나프티리딘-6-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3616]

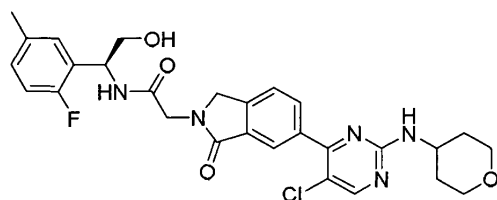
[3617] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터, 실시예 95와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3618] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) δ: 8.38-8.43 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57-7.67 (m (br), 2H), 7.28 (d (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.74 (s (br), 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.82-4.03 (m, 5H), 3.41 (ddd, 2H), 3.01 (m (br), 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H).

[3619] MS: [M+H]⁺ = 519.

[3620] 실시예 450

[3621] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3622]

[3623] 실시예 95와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우 및 하기 정제에서, 생성물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 1 M HCl (10 mL)로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 물 (2 x 10 mL), NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (3 x 10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

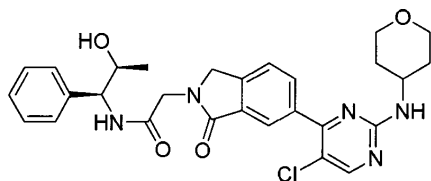
[3624] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.24 - 7.18 (1H, m), 7.13 - 6.99 (2H, m), 5.14 (1H, q), 5.04 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.30 (2H, d), 3.97 - 3.84 (3H, m), 3.61 - 3.51 (2H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.85 (2H,

br. d), 1.53 (2H, qd).

[3625] LCMS: $[M+H]^+ = 554$.

[3626] 실시예 451

[3627] 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드



[3628]

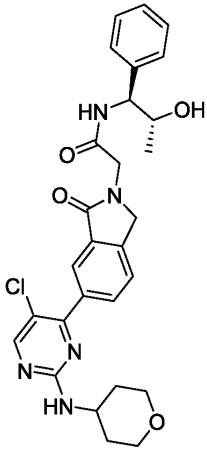
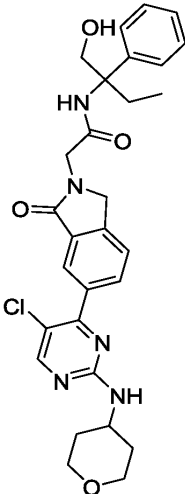
[3629] HATU (104 mg, 0.273 mmol)를 DMF (1.5 mL, 19.37 mmol) 중 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (100 mg, 0.248 mmol), (1S,2S)-1-아미노-1-페닐프로판-2-올 히드로클로라이드 (51.2 mg, 0.273 mmol), 및 트리에틸아민 (0.138 mL, 0.993 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 희석한 다음, EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M HCl (2x20 mL), 염수 (3x20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드 (73 mg, 54.3%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3630] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.38 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.82 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.00 - 3.82 (4H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.81 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d).

[3631] LC-MS: $[M+H]^+ = 536$.

[3632] 실시예 452-462

[3633] 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터의 실시예 451과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+ H] ⁺
452		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.35 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 4.76 - 4.70 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.01 - 3.82 (4H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.03 (3H, d).	536
453		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-페닐부탄-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 - 7.94 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.32 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.14 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.60 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.34 (2H, s), 3.99 - 3.82 (4H, m), 3.74 (1H, dd), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.04 - 1.91 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 0.73 (3H, t)	550

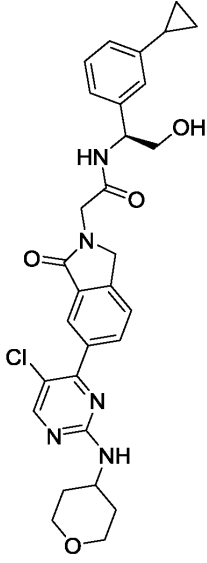
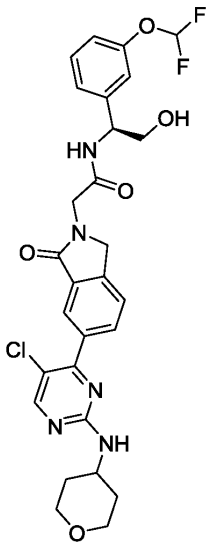
[3634]

454		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-(2-히드록시-1- {이미다조[1,2- a]피리딘-8- 일}에틸)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.87 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s (br)), 7.63 (d, 1H), 7.43 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 5.36 (1H, q), 5.20 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.85 (5H, td), 3.42 - 3.37 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.53 (2H, qd).	562
455		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[1-(1,3- 디히드로-2-벤조푸란- 4-일)-2-히드록시에틸]- 아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.32 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, d), 5.08 (2H, d), 4.94-5.01 (3H, m), 4.75 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.36 - 4.19 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.67 - 3.49 (2H, m), 3.39 (1H, d), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd)	564

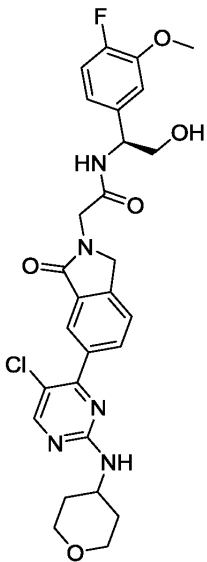
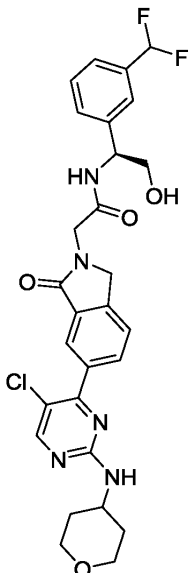
[3635]

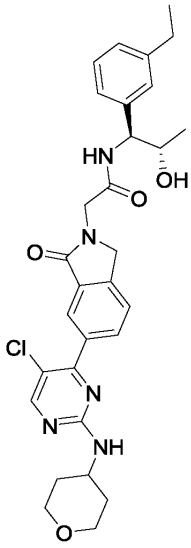
456		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-2- 히드록시-1-[3- (트리플루오로메틸)페 닐]에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.80 - 7.68 (2H, m), 7.68 - 7.54 (4H, m), 5.03 (1H, t), 5.01 - 4.94 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.44 - 4.23 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.62 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.52 (2H, qd).	590
457		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3- 에틸페닐)-2- 히드록시에틸]- 아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 7.19 - 7.06 (3H, m), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, d), 3.89 (3H, dd), 3.61 - 3.53 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.18 (3H, t).	550

[3636]

458		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3- 시클로프로필페닐)-2- 히드록시에틸]아세트아 미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.11 - 7.01 (2H, m), 6.93 (1H, dt), 4.91 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.90 (3H, dd), 3.55 (2H, t), 3.33-3.43 (2H, m), 1.94 - 1.79 (3H, m), 1.53 (2H, qd), 0.99 - 0.88 (2H, m), 0.73 - 0.58 (2H, m)	562
459		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3- (디플루오로메톡시)페 닐)-2- 히드록시에틸]아세트아 미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.43 - 7.35 (1H, m), 7.25 - 7.18 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.99 (1H, t), 4.89 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.38 - 4.22 (2H, m), 3.89 (3H, dd), 3.58 (2H, t), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, dddd).	588

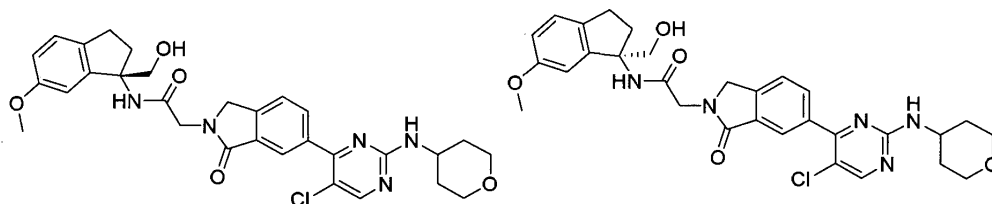
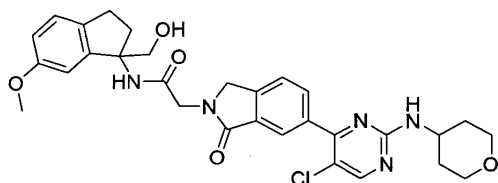
[3637]

460		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]-아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 - 7.09 (2H, m), 6.87 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.59 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.99-3.78 (6H, m), 3.62 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.32 (2H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.52 (2H, dddd).	570
461		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메틸)페닐]-2-히드록시에틸]-아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.56 - 7.42 (4H, m), 7.03 (1H, t), 5.03 - 4.96 (1H, m), 4.96 - 4.89 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.27 (1H, d), 4.00 - 3.78 (3H, m), 3.60 (2H, dd), 3.45 - 3.34 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m).	572

462		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-에틸페닐)-2-히드록시프로필]-아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.06 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.20 (1H, m), 7.18 - 7.12 (2H, m), 7.09 - 7.04 (1H, m), 4.80 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.00 - 3.81 (4H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 2.59 (2H, q), 1.91 - 1.81 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.18 (3H, t), 1.00 (3H, d).	564

실시예 463, 464 및 465: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소

인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드 및 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(히드록시메틸)-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드.



[3641]

[3642]

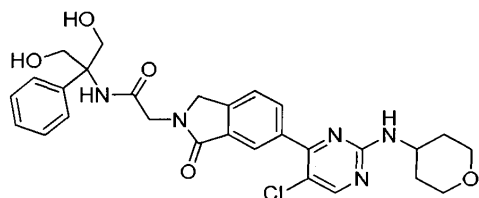
실시예 451과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.09 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.77 (1H, dd), 5.02 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.33 - 4.15 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.72 (3H, s), 3.64 (1H, dd), 3.56 (1H, dd), 3.33-3.42 (2H, m), 2.83 (1H, ddd), 2.73 (1H, dt), 2.43 - 2.23 (2H, m), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578$. 거울상이성질체를 키랄 정제용 HPLC (길슨, IA 칼럼, 80% 4:1 (i-헥산 + 0.2% 디에틸아민):DCM을 갖는 등용매 20% EtOH)로 분리하였다.

[3643]

실시예 466

[3644]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1,3-디히드록시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드



[3645]

[3646]

실시예 451과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (위터스, 염기성 (0.1% 중탄산암모늄), 염기성, 위터스 엑스-브리지 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 물 중 20-40% MeCN)에 의해 정제하였다.

[3647]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (2H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.37 - 7.32 (2H, m), 7.31 - 7.25 (2H, m), 7.22 - 7.15 (1H, m), 4.88 (2H, t), 4.59 (2H, s), 4.36 (2H, s), 3.99 - 3.80 (7H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.46 (2H, m).

[3648]

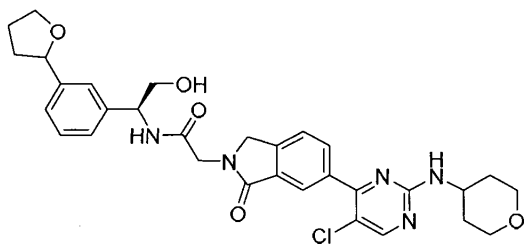
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552$.

[3649]

실시예 467

[3650]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(옥솔란-2-일)페닐]에틸]아세트아미드



[3651]

[3652]

실시에 451과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 정제 후에, 생성물을 EtOAc에 용해시키고, 1N HCl로 추가로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.007 g, 0.011 mmol)을 백색 고체로 수득하였다.

[3653]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 4.87 (td, 1H), 4.81 – 4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.04 – 3.76 (m, 5H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 2H).

[3654]

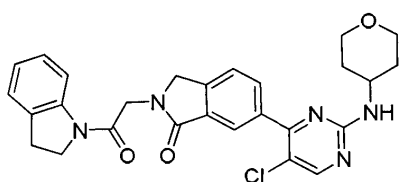
LCMS: $[M+H]^+ = 592$.

[3655]

실시예 468

[3656]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3657]

[3658]

DIPEA (0.090 mL, 0.515 mmol), 인돌린 (0.040 mL, 0.356 mmol)에 이어서 HATU (0.142 g, 0.373 mmol)를 실온에서 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.100 g, 0.246 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)와 NH₄Cl (30 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 (20 mL), NaHCO₃ (20 mL) 및 염수 (2 x 20 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 수성 층은 백색 고체를 함유하였으며, 이를 여과에 의해 분리시킨 다음, 물 (10 mL)에 이어서 에테르 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 이 고체를 에테르 (3 mL)로 연화처리하고, 초음파처리한 다음, 용액을 가만히 따랐다 (반복 x3). 이어서, 고체를 MeOH: 물 (5 mL, 1: 1) 중에 현탁시킨 다음, 처음파처리한 다음, 가열하여 백색 용액을 제공하였다. 용액을 밤새 냉각되도록 하고, 생성된 고체를 용매를 가만히 따름으로써 분리시켰다. 고체를 데시케이터 중에서 50℃에서 5시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.049 g, 37.2%)을 수득하였다.

[3659]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.01 (2H, dd), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.03 (1H, t), 4.62 (4H, d), 4.23 (2H, t), 3.98 – 3.85 (3H, m), 3.39 (2H, t), 3.23 (²H, t), 1.86 (2H, d), 1.54 (2H, qd).

[3660]

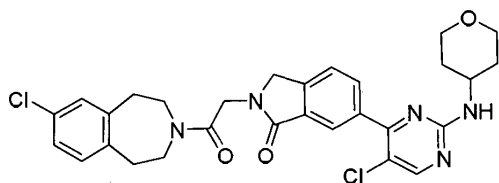
LC-MS: $[M+H]^+ = 504$.

[3661]

실시예 469

[3662]

2-[2-(7-클로로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3663]

[3664]

트리에틸아민 (67.5 μ l, 0.484 mmol)을 DCM (3 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 65 mg, 0.161 mmol), 7-클로로-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 (29.3 mg, 0.161 mmol) 및 HATU (67.5 mg, 0.177 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1M HCl (30 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, EtOAc 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 0.087 mmol, 54.2%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3665]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.25 - 7.14 (2H, m), 4.56 (4H, t), 4.00 - 3.82 (3H, m), 3.72 - 3.55 (4H, m), 3.45 - 3.34 (2H, m), 2.99 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).

[3666]

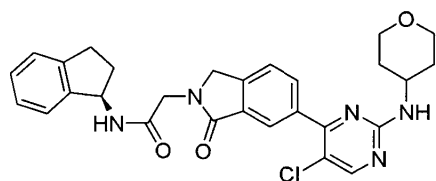
LC-MS: [M+H]⁺ = 566.

[3667]

실시예 470

[3668]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드



[3669]

[3670]

DIPEA (0.073 mL, 0.417 mmol)에 이어서 HATU (0.079 g, 0.209 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.08 g, 0.199 mmol) 및 (R)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-아민 히드로클로라이드 (0.035 g, 0.209 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 1N HCl을 첨가하고, 혼합물을 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물, NaHCO₃, 물로 세척하고, 흡인 하에 건조시켰다. 이어서, 고체를 DCM 중에 용해시키고, 염수를 첨가하였다. 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.065 g, 62.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3671]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (m, 4H), 5.34 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.05 - 3.79 (m, 3H), 3.39 (d, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.40 (dtd, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.53 (qd, 2H).

[3672]

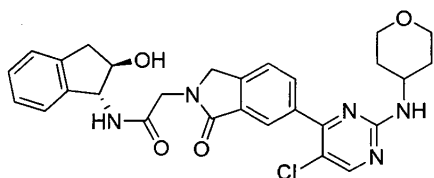
LC-MS: [M+H]⁺ = 518.

[3673]

실시예 471

[3674]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드



[3675]

[3676]

HATU (83 mg, 0.218 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (83 μ l, 0.596 mmol)을 DMF (3 mL) 중 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol) 및 (1R,2R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-2-올 (29.6 mg, 0.199 mmol)의 용액에 첨가하였다. HCl (1M, 2 mL)에 이어서 물 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, NaHCO₃ (10 mL)로 세척하고, 진공 하에 40°C에서 건조하였다. 잔류물을 Et₂O 중 MeOH의 혼합물로 연화처리하여 표제 화합물 (63 mg, 58.2%)을 연황갈색 분말로서 수득하였다.

[3677]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.25 - 7.15 (3H, m), 7.08 (1H, d), 5.18 (1H, d), 5.11 (1H, t), 4.67 (2H, s), 4.46 - 4.36 (4H, m), 4.11 - 3.94 (3H, m), 3.58 - 3.50 (2H, m), 3.28 (1H, dd), 2.92 (1H, dd), 2.05 (2H, d), 1.56 (2H, qd) (1개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않음).

[3678]

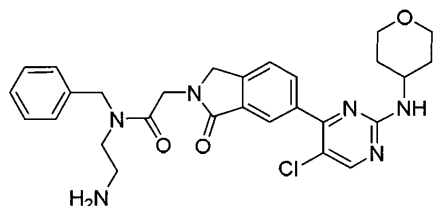
LC-MS: [M+H]⁺ = 534.

[3679]

실시예 472

[3680]

N-(2-아미노에틸)-N-벤질-2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3681]

[3682]

TFA (455 μ l, 5.90 mmol)를 DCM (1.2 mL, 0.1 M) 중 tert-부틸 (2-(N-벤질-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌-2-일)아세트아미도)에틸)카르바메이트 (제조예 312, 75 mg, 0.118 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (4 x 3 mL) 및 MeCN (2 x 3 mL)과 공비혼합하여 조 생성물을 연황색 고체 (60 mg)로서 수득하였다. 조 생성물을 MeOH 중 SCX (600 mg)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (51 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3683]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz @ 60°C) δ 8.42 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 - 7.95 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.42 - 7.24 (6H, m), 4.79 - 4.44 (6H, m), 4.03 - 3.80 (3H, m), 3.49 - 3.27 (4H, m), 2.81 - 2.66 (2H, m), 1.93 - 1.83 (2H, m), 1.64 - 1.49 (2H, m) (NH₂ 사라짐 - 아마도 물 피크에 의해 중첩됨)

[3684]

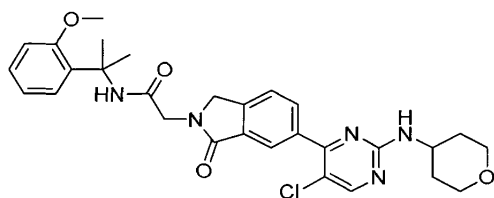
LC-MS: [M+H]⁺ = 535.

[3685]

실시예 473

[3686]

2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(2-메톡시페닐)프로판-2-일]아세트아미드



[3687]

[3688]

HATU (83 mg, 0.218 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (83 μ l, 0.596 mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol) 및 2-(2-메톡시페닐)프로판-2-아민 (32.8 mg, 0.199 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하였다. 고체를 연화처리 (MeOH/Et₂O)하여 표제 화합물 (76 mg, 66.8%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3689]

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.24 - 7.15 (2H, m), 6.97 (1H, dd), 6.85 (1H, td), 4.54 (2H, s), 4.22 (2H, s), 3.99 - 3.82 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.64 (6H, s), 1.52 (2H, qd).

[3690]

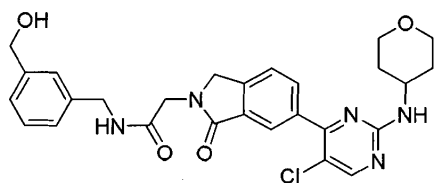
LC-MS: [M+H]⁺ = 550.

[3691]

실시예 474

[3692]

2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[[3-(히드록시메틸)페닐]메틸]아세트아미드



[3693]

[3694]

실시예 94과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3695]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.25 - 7.12 (4H, m), 6.85 (1H, bs), 5.30 (1H, bs), 4.63 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.42 (2H, d), 4.30 (2H, s), 4.11 - 3.93 (3H, m), 3.53 (2H, td), 2.09 - 1.99 (2H, m), 1.62 - 1.49 (2H, m). (1개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않음).

[3696]

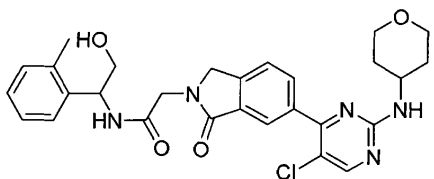
LC-MS: [M+H]⁺ = 522.

[3697]

실시예 475

[3698]

2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-히드록시-1-(2-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[3699]

[3700]

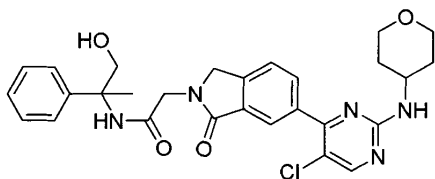
HATU (83 mg, 0.218 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (83 μ l, 0.596 mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol) 및 2-아미노-2-(o-톨릴)에탄올 (30.0 mg, 0.199 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하였다. 조 생성물을 크로마

토그래피 (SiO₂, EtOAc 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 (12 mg, 11.05%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3701] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.31 - 8.28 (1H, m), 8.00 (1H, dd), 7.58 - 7.53 (1H, m), 7.24 - 7.10 (4H, m), 7.06 (1H, d), 5.35 - 5.27 (2H, m), 4.62 (2H, dd), 4.32 (2H, dd), 4.11 - 3.95 (3H, m), 3.87 - 3.76 (2H, m), 3.58 - 3.48 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.05 (2H, d), 1.62 - 1.50 (2H, m). (물 피크 중 1개의 교환가능한 양성자).

[3702] LC-MS: [M+H]⁺ = 536.

[3703] 실시예 476, 477 및 478: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-히드록시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드



[3704]

[3705] HATU (83 mg, 0.218 mmol)에 이어서 트리에틸아민 (83 μl, 0.596 mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (80 mg, 0.199 mmol) 및 2-아미노-2-페닐프로판-1-올 (30.0 mg, 0.199 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하고, 크로마토그래피 (SiO₂, 에틸 아세테이트 중 0-5% MeOH)에 의해 정제한 다음, 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 20.46 %)을 무색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.61 (1H, bs), 7.35 - 7.25 (4H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 5.07 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.30 (2H, s), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.67 (1H, d), 3.54 - 3.46 (1H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, dd), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.46 (2H, m). LC-MS: [M+H]⁺ = 536. 거울상이성질체를 키랄 정제용 HPLC (다이셀 IA 2cm x 25cm 5 μm, 60% (이소-헥산 + 0.2% TFA): 40% EtOH, 60분 실행 시간)에 의해 분리하여 2개의 분획을 수득하였다:

[3706] 분획 1을 추가로 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 5% MeOH)에 의해 정제하여 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드를 수득하였다.

[3707] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 - 7.25 (4H, m), 7.22 - 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.99 - 3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.48 (2H, m) ppm.

[3708] LC-MS: [M+H]⁺ = 536.

[3709] 분획 1을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% MeOH)에 의해 추가로 정제한 다음, 추가의 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, MeOH 중 20% (DCM 중 1% NH₃))에 의해 정제하여 깨끗한 피크 2 (19 mg)를 수득하였다.

[3710] 피크 2: 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2S)-1-히드록시-2-페닐프로판-2-일]아세트아미드.

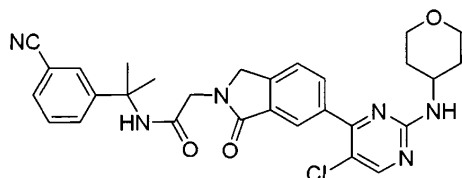
[3711] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.36 - 7.25 (4H, m), 7.22 - 7.14 (1H, m), 5.03 (1H, t), 4.57 (2H, s), 4.31 (2H, s),

3.99 - 3.85 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.41 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.60 (3H, s), 1.58 - 1.48 (2H, m) ppm.

[3712] LC-MS: $[M+H]^+ = 536$.

[3713] 실시예 479

[3714] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(3-시아노페닐)프로판-2-일]아세트아미드



[3715]

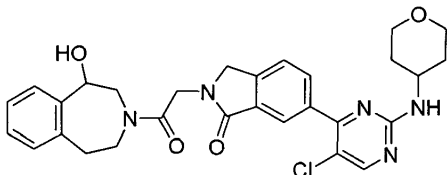
[3716] 실시예 476과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3717] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.37 - 8.30 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.62 - 7.54 (3H, m), 7.49 (1H, dt), 7.39 - 7.33 (1H, m), 6.88 (1H, bs), 5.20 (1H, d), 4.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.12 - 3.94 (3H, m), 3.54 (2H, td), 2.12 - 2.00 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.59 - 1.52 (2H, m).

[3718] LC-MS: $[M+H]^+ = 545$.

[3719] 실시예 480

[3720] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3721]

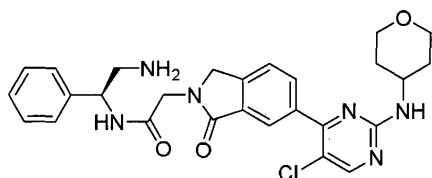
[3722] 트리에틸아민 (67.5 μl , 0.484 mmol)을 DCM (3 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 65 mg, 0.161 mmol), 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-올 (26.3 mg, 0.161 mmol) 및 HATU (67.5 mg, 0.177 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 1M HCl (30 mL), 포화 수성 NaHCO_3 (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 수성 층 중에 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (5 mL x 2)로 세척한 다음, 20%MeOH:DCM (50 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (38 mg, 42.5%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3723] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.48 - 7.33 (1H, m), 7.27 - 7.10 (3H, m), 5.78 - 5.71 (1H, m), 4.78 (1H, d), 4.68 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.59 - 4.46 (3H, m), 3.99 - 3.75 (5H, m), 3.61 (1H, d), 3.40 (2H, d), 3.11 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd).

[3724] LC-MS: $[M+H]^+ = 548$. (주: NMR은 여러 상이한 회전 이성질체를 나타냄)

[3725] 실시예 481

[3726] N-[(1S)-2-아미노-1-페닐에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3727]

[3728]

TFA (0.3 ml, 0.177 mmol)를 DCM 중 (S)-tert-부틸 (2-(2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미도)-2-페닐에틸)카르바메이트 (제조예 304, 0.11 g, 0.177 mmol)의 혼합물 (1 mL)에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, NaHCO₃ 및 DCM을 첨가하였다. 층을 상 분리 카트리지로 분리하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 중에 용해시키고, SCX로 패키징된 칼럼에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 1% NH₃으로 용리시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 탈지면을 통해 여과하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 Et₂O로 연화처리한 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.072 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3729]

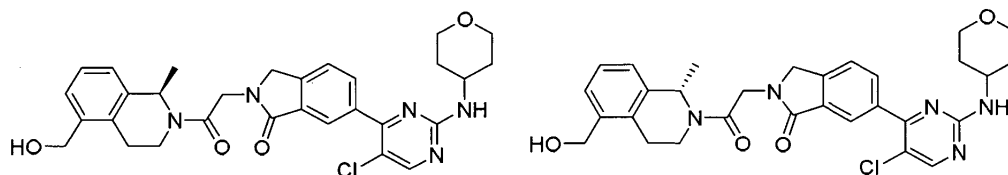
¹H NMR (DMSO-d₆, VT T=350K) δ: 8.41 (s, 1H), 8.32 (s (br, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.34 (d, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 3H), 3.41 (td, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

[3730]

LC-MS: [M+H]⁺ = 521.

[3731]

실시에 482 및 483: 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1R)-5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 및 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(1S)-5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3732]

[3733]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[5-(히드록시메틸)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (실시에 192, 170mg)의 거울상이성질체를 3:1 헥산 (+0.2% TFA):DCM 중 정제용 키랄 HPLC (길슨, 키랄팩 1A, 2 cm x 25 cm, 40% EtOH로 분리하여 6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-옥소에틸)이소인돌린-1-온 (이성질체 1, 20 mg, 7.3%) (rt 24분) 및 6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-옥소에틸)이소인돌린-1-온 (이성질체 2, 20 mg, 7.3%)을 무색 고체로서 수득하였다. 용액의 수축시, 생성물을 그의 트리플루오로아세트레이트 ((2-(2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트)-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)메틸 2,2,2-트리플루오로아세트레이트)과의 혼합물 약 10%를 수득하였다. 각각의 거울상이성질체의 무색 고체를 메탄올 (1.5 ml, 37.1 mmol) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (16.94 mg, 0.123 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, DCM (30 ml)으로 희석한 다음, 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기부를 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 둘 다 (17 mg, 6.1%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[3734]

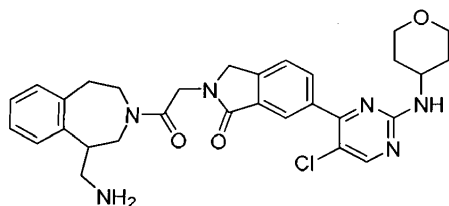
LC-MS: [M+H]⁺ = 562.

[3735]

실시에 484

[3736]

2-{2-[1-(아미노메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3737]

[3738] 에탄올 (1 ml) 중

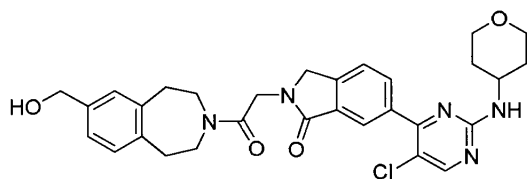
2-((3-(2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀-1-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (제조예 310, 20 mg, 0.029 mmol)의 교반 용액을 히드라진 수화물 (5.68 μ l, 0.116 mmol)로 처리하고, 생성된 백색 현탁액을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 MeOH 0에서 10%,)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 0.014 mmol, 48.8% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3739] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.39 - 8.33 (1H, m), 8.26 - 8.19 (1H, m), 8.14 - 8.04 (1H, m), 7.73 - 7.66 (1H, m), 7.29 - 7.04 (4H, m), 4.72 - 4.45 (4H, m), 4.25 - 4.16 (1H, m), 4.10 - 3.85 (4H, m), 3.55 (2H, td), 3.23 - 3.12 (1H, m), 3.11 - 2.77 (3H, m), 2.07 - 1.97 (2H, m), 1.73 - 1.55 (2H, m) (교환가능한 NH 및 NH_2 는 관찰되지 않고, 4개의 양성자 신호는 MeOD 및/또는 물 피크에 의해 중첩됨).

[3740] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561$.

[3741] 실시예 485

[3742] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[7-(히드록시메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤조아제핀-3-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3743]

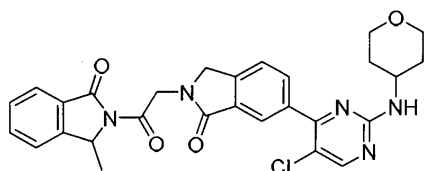
[3744] THF 중 1M TBAF (81 μ l, 0.081 mmol)를 THF (1 mL) 중 2-(2-(7-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)-2-옥소에틸)-6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)이소인돌린-1-온 (제조예 305, 46 mg, 0.067 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (70 mg)을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, EtOAc 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 유리를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하고, 건조시켜 표제 화합물 (10 mg, 25.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3745] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.11 (t, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (d, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.52 (qd, 2H).

[3746] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562$.

[3747] 실시예 486

[3748] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2-옥소에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3749]

[3750]

마이크로웨이브 바이알에 N-(1-(2-브로모페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (제조예 311, 102 mg, 0.167 mmol), 3-옥소벤조[d]이소티아졸-2(3H)-카르브알데히드 1,1-디옥시드 (52.9 mg, 0.251 mmol), 탄산나트륨 (17.70 mg, 0.167 mmol), Pd(OAc)₂ (1.125 mg, 5.01 μmol) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (3.20 mg, 7.52 μmol)을 채웠다. 바이알을 마개를 막고, 증발시키고, 질소 (3X)로 재충전하였다. 트리에틸실란 (34.7 μl, 0.217 mmol)을 탈기된 (10분 동안 질소 폭기함) DMF (0.8 mL) 중에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 질소 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 염수 (10 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (1 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 검 (120 mg)을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 17.83%)을 무색 유리로 수득하였다.

[3751]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.60 (s (br), 1H), 5.24 (q, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 2H).

[3752]

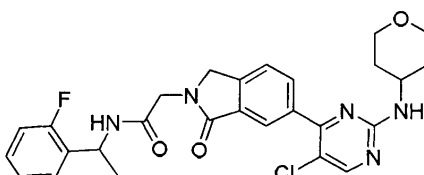
LC-MS: [M+H]⁺ = 532.

[3753]

실시예 487

[3754]

2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-플루오로페닐)에틸]아세트아미드



[3755]

[3756]

DMF (0.2 ml) 중 1-(2-플루오로페닐)에탄아민 (5.5 mg, 0.040 mmol), 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 15 mg, 0.037 mmol) 및 휘니그 염기 (0.020 ml, 0.112 mmol)의 용액을 DMF (0.2 ml) 중 HATU (14.5 mg, 0.038 mmol)의 용액으로 처리하고, 균질해 질 때까지 진탕하였다. 혼합물을 1시간 동안 정치되도록 한 다음, 메탄올 (40 μL)로 희석하고, 여과하고, 용리액으로서 둘 다에서 28 ml/분에서 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세토니트릴 5에서 95%의 구배를 사용하여 워터스 X셀렉트 CSH C18 OBD, 130Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 용리액을 증발시켜 무색 유리 (17.3 mg)를 수득하였다. 추가로 용리액으로서 28 ml/분에서 10 mM 수성 중탄산암모늄 용액 중 아세토니트릴 5에서 95%의 구배를 사용하여, 워터스 엑스브리지 BEH C18 OBD, 130Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 생성물을 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 증발시켜 표제 화합물 (11.3 mg, 55.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3757]

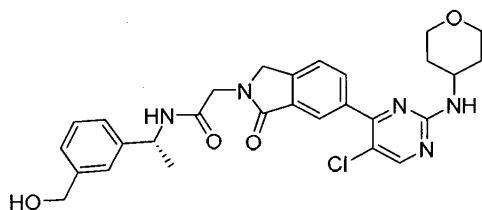
¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.47 - 7.38 (1H, m), 7.34 - 7.25 (1H, m), 7.24 - 7.08 (2H, m), 5.17 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.47 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 - 1.44 (2H, m), 1.38 (3H, d).

[3758]

LC-MS: [M+H]⁺ = 524.

[3759] 실시예 488

[3760] 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(히드록시메틸)페닐]에틸]아세트아미드



[3761]

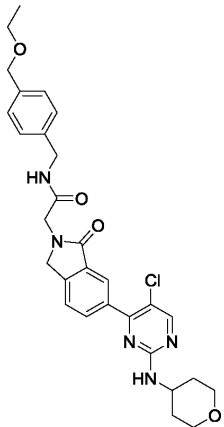
[3762] 수소화붕소나트륨 (0.808 mg, 0.021 mmol)을 질소 하에 1:1 THF/MeOH (1 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-포르밀페닐)에틸)아세트아미드 (제조예 307, 10 mg, 0.018 mmol)의 빙냉된 교반 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 수소화붕소나트륨 (0.808 mg, 0.021 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 교반을 실온에서 1시간 동안 계속하였다. 반응물을 NH_4Cl (수성) (10 mL)으로 켄칭하고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 (1 x 30 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 4 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 71.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3763] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.32 - 7.24 (2H, m), 7.21 - 7.15 (2H, m), 5.19 (1H, t), 4.94 (1H, dq), 4.58 (2H, s), 4.49 (2H, d), 4.24 (2H, d), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58-1.46 (2H, m), 1.37 (3H, d).

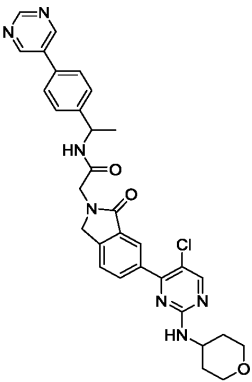
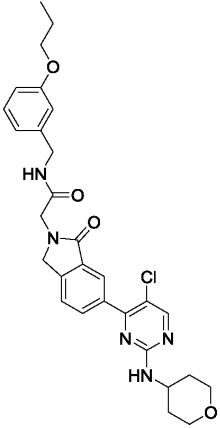
[3764] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

[3765] 실시예 489-537:

[3766] DMF (0.2 mL) 중 일반적 아민 (0.039 mmol), 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 15 mg, 0.037 mmol) 및 DIPEA (0.026 mL, 0.149 mmol)를 DMF (0.2 mL) 중 HATU (15.5 mg, 0.041 mmol)의 용액으로 처리하고, 균질해질 때까지 진탕하였다. 혼합물을 밤새 정치되도록 하고, 용리액으로서 28 mL/분에서 10 mM 수성 중탄산암모늄 용액 중 아세토니트릴 20 내지 50% (조건 A), 35에서 65% (조건 B) 또는 50 내지 80% (조건 C)의 구배를 사용하여, 워터스 엑스브리지 BEH C18 OBD, 130 Å, 5 μm , 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 진백 중에서 증발시켰다. 고체 잔류물을 직접 제출하거나, 다르게는 잔류물을 하기 표에 명시된 바와 같이 처리하였다.

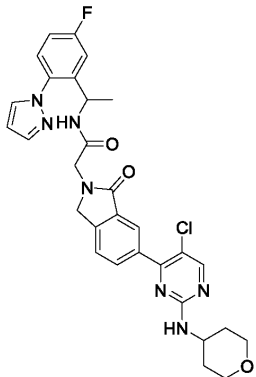
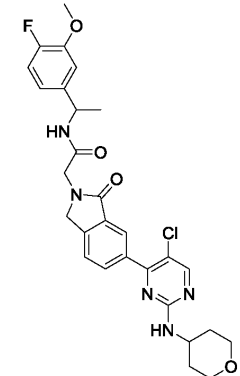
실시예	구조	정제 조건	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
489		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- {[4- (에톡시메틸)페닐]메 틸}아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.64 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.27 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.13 (t, 3H).	550

[3767]

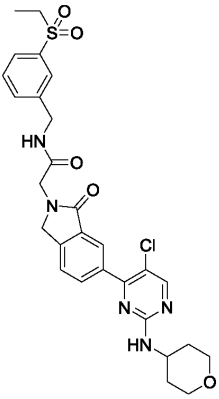
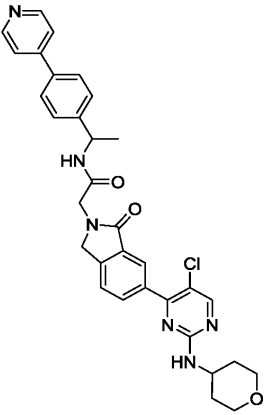
490		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피리미딘-5-일)페닐]에틸}아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	584
491		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(3-프로폭시페닐)메틸]아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.61 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)	550

[3768]

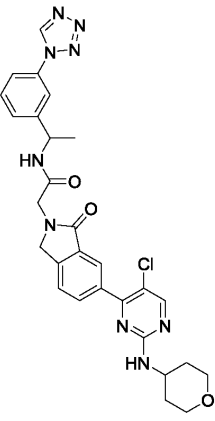
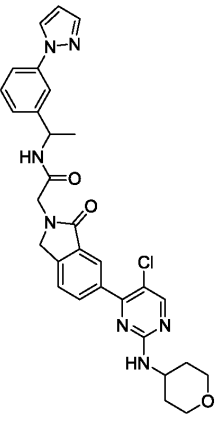
492		A	2-(6-{[5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일}-N-[1- (2-옥소-1,2,3,4- 테트라히드로퀴놀린 -6- 일)에틸]아세트아미 드	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.03 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.43 (dd, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	575
493		B	2-(6-{[5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일}-N-[1- (2,6- 디플루오로페닐)에 틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.73 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.23 (qd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.47 (d, 3H)	542

494		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [5-플루오로-2-(1H- 피라졸-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.88 (qd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 - 3.77 (m, 3H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)	590
495		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[1- (4-플루오로-3- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.59 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (ddd, 1H), 4.94 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)	554

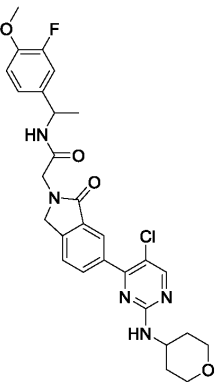
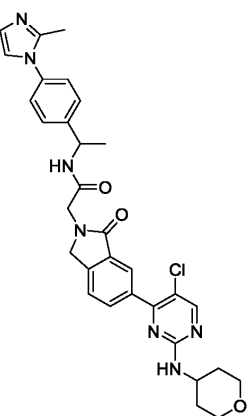
[3770]

496		A	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- {[3-(에탄술포닐)페닐]메 틸}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.77 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (q, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.10 (t, 3H)	584
497		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [4-(피리딘-4- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.68 (d, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 5.01 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	583

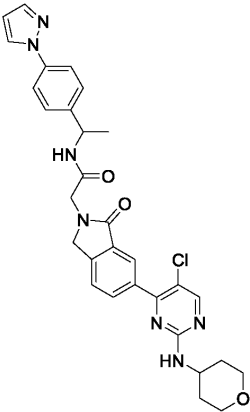
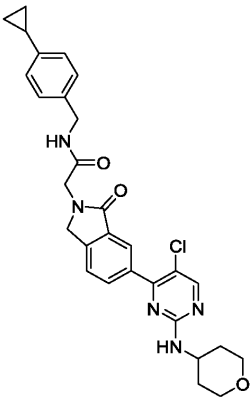
[3771]

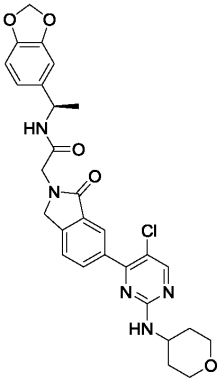
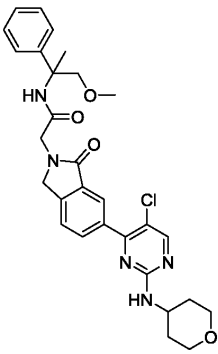
498		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 10.12 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 5.06 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.37 (d, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H)	574
499		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-피라졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	572

[3772]

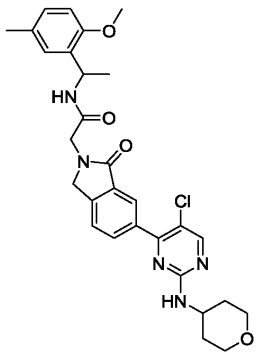
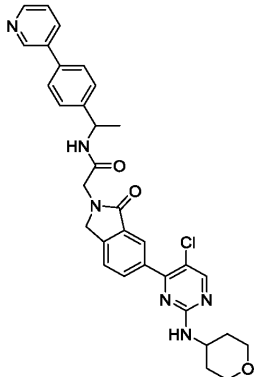
500		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.55 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 4.90 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)	554
501		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.69 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 - 3.78 (m, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	586

[3773]

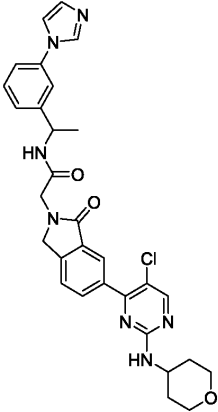
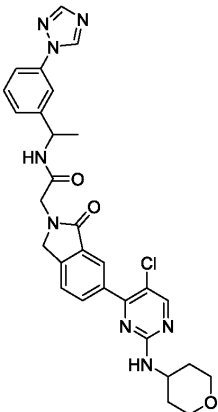
502		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [4-(1H-피라졸-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.44 (d, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (d, 3H)	572
503		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(4- 시클로프로필페닐) 메틸]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.58 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.14 (d, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.68 - 0.57 (m, 2H)	532

504		B	N-[(1R)-1-(2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.88 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)	550
505		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메톡시-2-페닐프로판-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.60 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.59 - 1.44 (m, 2H)	550

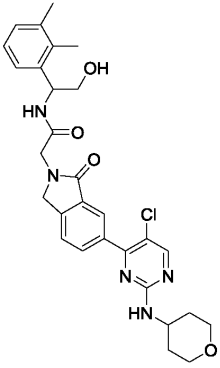
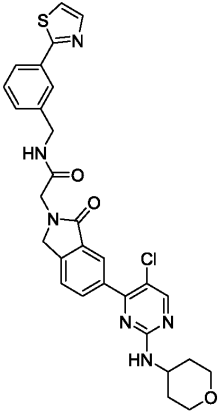
[3775]

506		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2-메톡시-5-메틸페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.19 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)	550
507		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(피리딘-3-일)페닐]에틸}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.89 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 5.02 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	583

[3776]

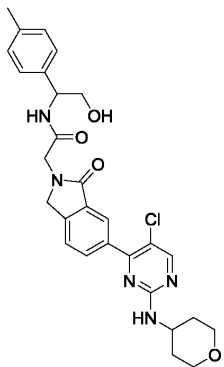
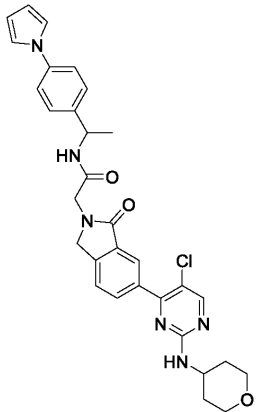
508		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-이미다졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	¹ H NMR (DMSO) δ: 8.67 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.03 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H)	572
509		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.32 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 5.05 (qd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 3H), 3.38 (d, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.44 (d, 3H)	573

[3777]

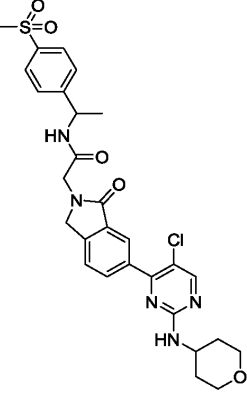
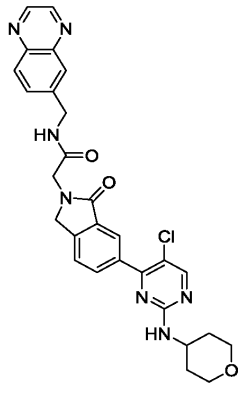
510		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H)	550
511		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[[3-(1,3-티아졸-2-일)페닐]메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.75 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.98 - 3.78 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)	575

[3778]

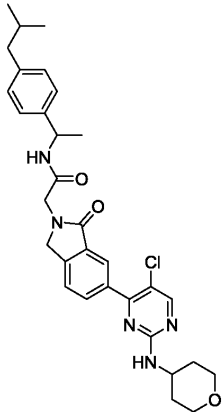
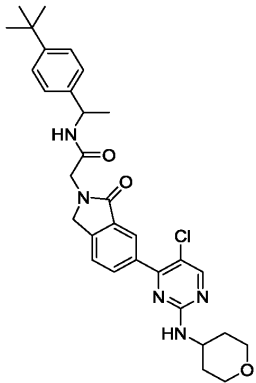
512		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [3-(1H-피롤-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.65 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.27 (dd, 2H), 5.02 (qd, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 - 3.74 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (d, 3H)	571
513		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [4-(1H-이미다졸-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 5.00 (qd, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).	572

514		A	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[2- 히드록시-1-(4- 메틸페닐)에틸]아세 트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.51 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.12 (2H, d), 4.89 (1H, t), 4.83 (1H, q), 4.58 (2H, s), 4.29 (2H, dd), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.38 (2H, d), 2.27 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.43 (2H, m)	536
515		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [4-(1H-피롤-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.55 - 7.49 (2H, m), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.33 (2H, t), 6.25 (2H, t), 4.98 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, dd), 3.99 - 3.79 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.40 (3H, d)	571

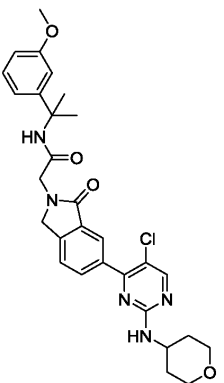
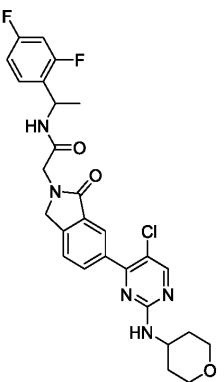
[3780]

518		A	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[1- (4- 메탄술포닐페닐)에 틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.92 - 7.86 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.66 - 7.55 (3H, m), 5.02 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 - 3.78 (3H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 3.20 (3H, s), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.44 (2H, m), 1.40 (3H, d)	584
519		A	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(퀴놀살린-6- 일)메틸]아세트아미 드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.96 - 8.89 (2H, m), 8.86 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.10 - 8.02 (2H, m), 8.00 - 7.94 (2H, m), 7.82 - 7.72 (2H, m), 7.62 (1H, s), 4.64 (2H, s), 4.58 (2H, d), 4.33 (2H, s), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.43 (2H, m)	544

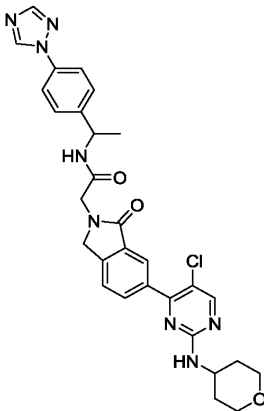
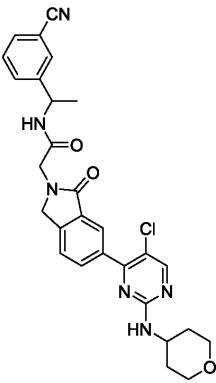
[3782]

520		C	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(2-메틸프로필)페닐]에틸}아세트아미드	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.11 (2H, d), 4.94 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.29 - 4.17 (2H, m), 3.99 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 2.41 (2H, d), 1.91 - 1.72 (3H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.85 (6H, dd)	562
521		B	N-[1-(4-tert-부틸페닐)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.24 (2H, d), 4.92 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.26 (9H, s)	562

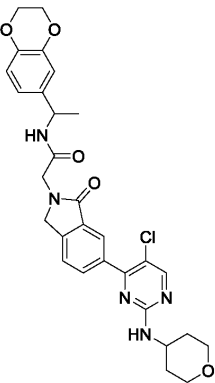
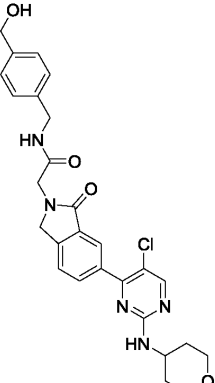
[3783]

522		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[2- (3- 메톡시페닐)프로판- 2-일]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.92 (1H, ddd), 6.87 (1H, t), 6.74 (1H, ddd), 4.56 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.45 (8H, m)	550
523		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[1- (2,4- 디플루오로페닐)에 틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 7.99 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.49 - 7.40 (1H, m), 7.24 - 7.16 (1H, m), 7.14 - 7.05 (1H, m), 5.13 (1H, p), 4.57 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.63 - 1.44 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542

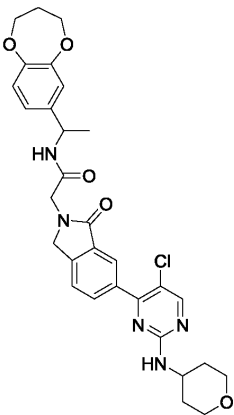
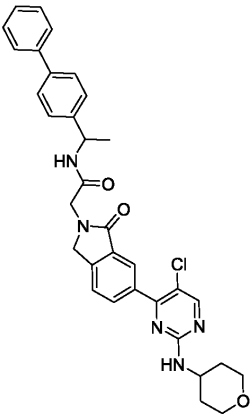
[3784]

524		A	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]에틸}아세트아미드	¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.26 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.85 - 7.78 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.54 - 7.48 (2H, m), 5.01 (1H, p), 4.59 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.44 (2H, m), 1.41 (3H, d)	573
525		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3-시아노페닐)에틸]아세트아미드	¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.76 - 7.65 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.55 (1H, t), 4.99 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.43 (2H, m), 1.39 (3H, d)	531

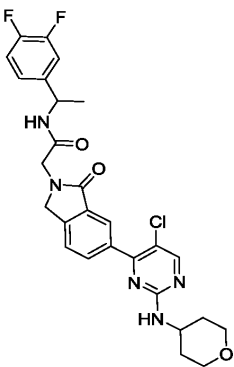
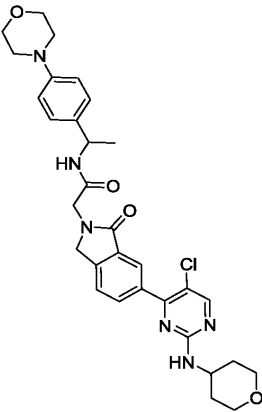
[3785]

526		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.56 - 8.40 (2H, m), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.86 - 6.73 (3H, m), 4.84 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 - 4.14 (6H, m), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 - 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, d)	564
528		A	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[[4-(히드록시메틸)페닐]메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.29 - 7.18 (4H, m), 5.15 (1H, t), 4.61 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.33 - 4.22 (4H, m), 3.89 (3H, dd), 3.40 - 3.36 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.42 (2H, m)	522

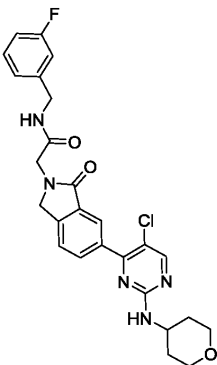
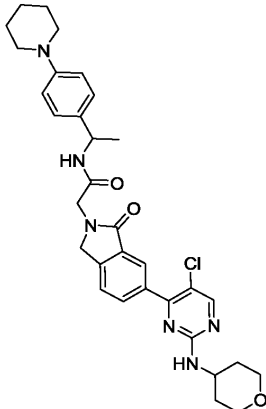
[3786]

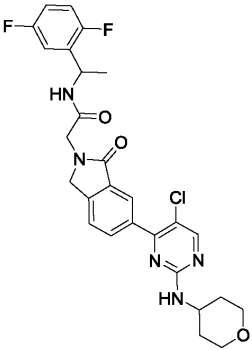
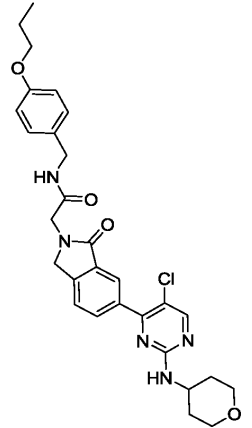
529		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-7-일)에틸]아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 6.97 - 6.84 (3H, m), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.16 - 4.03 (4H, m), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, d), 2.16 - 2.04 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.33 (3H, d)	578
530		B	N-(1-[[1,1'-비페닐]-4-일]에틸)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.66 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.69 - 7.56 (5H, m), 7.52 - 7.39 (4H, m), 7.39 - 7.31 (1H, m), 5.00 (1H, p), 4.60 (2H, s), 4.27 (2H, d), 4.00 - 3.78 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.42 (3H, d)	582

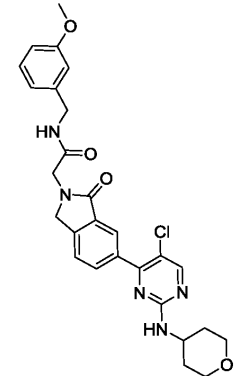
[3787]

531		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.44 - 7.34 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 4.95 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.02 - 3.79 (3H, m), 3.44 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd), 1.36 (3H, d)	542
532		A	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-[4-(모르폴린-4-일)페닐]에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.79 - 7.69 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.25 - 7.13 (2H, m), 6.96 - 6.85 (2H, m), 4.88 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.22 (2H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.80 - 3.67 (4H, m), 3.48 - 3.34 (2H, m), 3.14 - 2.98 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d)	591

[3788]

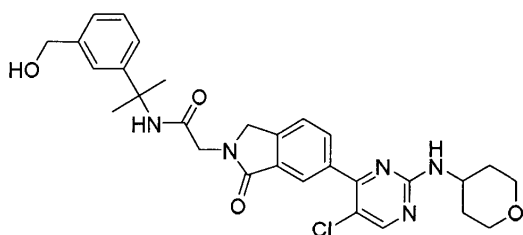
533		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(3- 플루오로페닐)메틸] 아세트아미드	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.68 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.41 - 7.33 (1H, m), 7.14 - 7.03 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.78 (3H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.45 (2H, m)	510
534		B	2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-{1- [4-(피페리딘-1- 일)페닐]에틸}아세트 아미드	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.50 - 8.42 (2H, m), 8.03 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.15 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.87 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.29 - 4.15 (2H, m), 3.99 - 3.79 (3H, m), 3.43 - 3.34 (4H, m), 3.14 - 3.01 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.65 - 1.43 (7H, m), 1.34 (3H, d)	589

535		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,5-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.28 - 7.18 (2H, m), 7.18 - 7.07 (1H, m), 5.14 (1H, p), 4.58 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.00 - 3.77 (3H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.62 - 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d)	542
536		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(4-프로폭시페닐)메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 - 7.14 (2H, m), 6.90 - 6.83 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.27 - 4.18 (4H, m), 3.99 - 3.80 (5H, m), 3.38 (2H, d), 1.84 (2H, d), 1.77 - 1.63 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t)	550

537		B	2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(3-메톡시페닐)메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.87 - 6.77 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.32 - 4.22 (4H, m), 3.97 - 3.81 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.44 - 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd)	522

실시예 538

[3793] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{2-[3-(히드록시메틸)페닐]프로판-2-일}아세트아미드



[3794]

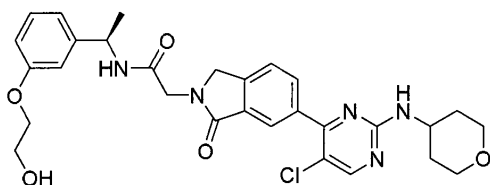
[3795] 트리에틸아민 (208 μ l, 1.489 mmol)을 DMF (5 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 150 mg, 0.372 mmol), (3-(2-아미노프로판-2-일)페닐)메탄올, HCl (83 mg, 0.410 mmol) 및 HATU (156 mg, 0.410 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 29.0%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3796] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.26 - 7.18 (2H, m), 7.12 (1H, dt), 5.16 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.97 - 3.80 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.87 - 1.79 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.56 - 1.45 (2H, m).

[3797] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550$.

[3798] 실시예 539

[3799] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(2-히드록시에톡시)페닐]에틸]아세트아미드



[3800]

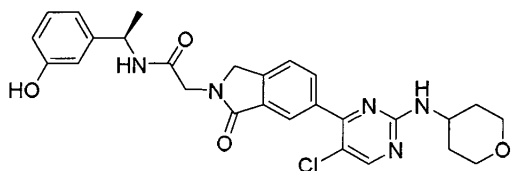
[3801] 트리에틸아민 (277 μ l, 1.986 mmol)을 DMF (2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 200 mg, 0.496 mmol), (R)-2-(3-(1-아미노에틸)페녹시)에탄올, HCl (99 mg, 0.455 mmol) 및 HATU (208 mg, 0.546 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (98 mg, 33.5%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3802] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.22 (1H, dd), 6.91 - 6.86 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.97 - 4.89 (1H, m), 4.86 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, d), 3.97 (2H, t), 3.94 - 3.81 (3H, m), 3.71 (2H, q), 3.38 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d).

[3803] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

[3804] 실시예 540

[3805] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-히드록시페닐)에틸]아세트아미드



[3806]

[3807]

트리에틸아민 (277 μ l, 1.986 mmol)을 DMF (2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 200 mg, 0.496 mmol), (R)-3-(1-아미노에틸)페놀 (79 mg, 0.546 mmol) 및 HATU (208 mg, 0.546 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물 (15 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (15 mL)로 세척하고, 건조하여 표제 화합물 (211 mg, 80%)을 무색 분말로써 수득하였다.

[3808]

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.10 (1H, dd), 6.76 - 6.70 (2H, m), 6.62 (1H, ddd), 4.90 - 4.81 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.23 (2H, d), 3.99 - 3.78 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.34 (3H, d).

[3809]

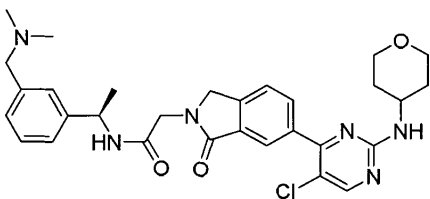
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522$.

[3810]

실시예 541

[3811]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}에틸]아세트아미드



[3812]

[3813]

마이크로웨이브 튜브에 (R)-N-(1-(3-브로모페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (제조예 306, 50 mg, 0.081 mmol), 칼륨 ((디메틸아미노)메틸)트리플루오로보레이트 (20.10 mg, 0.122 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.912 mg, 4.06 μ mol), XPhos 및 Cs_2CO_3 (79 mg, 0.244 mmol)을 채웠다. 튜브를 배기시키고 질소로 재충전하였다 (3회). 1,4-디옥산 (0.8 mL, 9.35 mmol) 및 물 (0.2 mL, 11.10 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100 $^\circ\text{C}$ 로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO_3 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 33.2%)을 연황색 고체로써 수득하였다.

[3814]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.31 - 7.24 (2H, m), 7.24 - 7.19 (1H, m), 7.17 - 7.13 (1H, m), 5.02 - 4.91 (1H, m), 4.64 - 4.53 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.04 - 3.81 (3H, m), 3.41 - 3.36 (3H, m), 2.14 (6H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.58 - 1.47 (3H, m), 1.38 (3H, d).

[3815]

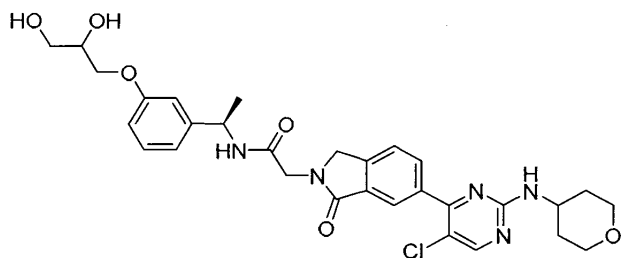
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563$.

[3816]

실시예 542

[3817]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-디히드록시프로폭시)페닐]에틸]아세트아미드



[3818]

[3819]

물 (50 μ L) 중 칼륨 오스메이트 2수화물 (0.656 mg, 1.779 μ mol)의 용액을 tBuOH/H₂O (2:1, 1mL) 중 (R)-N-(1-(3-(알릴옥시)페닐)에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (제조예 308, 50 mg, 0.089 mmol) 및 NMO (15.63 mg, 0.133 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 아황산나트륨의 수용액 (3 mL)을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 0.051 mmol, 57.9% 수율)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3820]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.59 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.79 (1H, dd), 4.98 - 4.87 (2H, m), 4.68 (1H, td), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, m), 3.99 (1H, ddd), 3.94 - 3.82 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.40 - 3.36 (2H, m), 2.54 (2H, s), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (3H, d).

[3821]

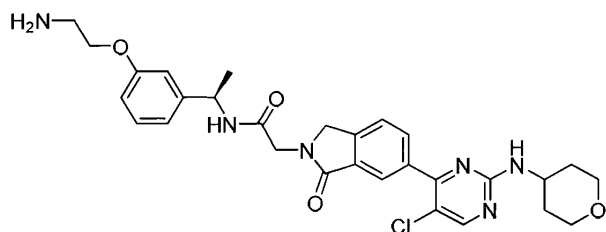
LCMS: [M+H]⁺ = 596.

[3822]

실시예 543

[3823]

N-[(1R)-1-[3-(2-아미노에톡시)페닐]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3824]

[3825]

히드라진 수화물 (물, 106 μ L 중 60%, 1.295 mmol)을 THF (2.5 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(1-(3-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)페닐)에틸)아세트아미드 (제조예 309, 90 mg, 0.129 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 65°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 소수성 상 분리를 통해 여과하고, EtOAc (1 mL)로 세척하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. Et₂O (3 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (31 mg, 41.1%)을 연황갈색 분말로서 수득하였다.

[3826]

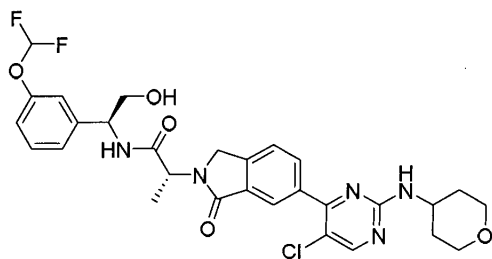
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.92 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, d), 4.92 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.43 - 3.35 (3H, m), 2.87 (2H, t), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.44 (2H, m), 1.36 (3H, d). (2개의 양성자 신호는 물 피크에 의해 중첩됨) LCMS: [M+H]⁺ = 565.

[3827]

실시예 544

[3828]

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드



[3829]

[3830]

DIPEA (111 μ l, 0.637 mmol) 및 HATU (121 mg, 0.318 mmol)를 아세트니트릴 (8.86 mg, 0.216 mmol) 중 (2R)-2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산 (제조예 99), 90 mg, 0.216 mmol), 및 (S)-2-아미노-2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에탄올 히드로클로라이드 (51.7 mg, 0.216 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 소량의 DCM 중에 용해시킨 다음, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 무색 고체 (75mg)를 수득하였다. 고체를 메탄올 (2 ml) 중에 용해시키고, 용액을 SCX로 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 1% 암모니아로 용리시켰다. 생성된 용액을 농축하여 유리를 수득하고, 이때 에테르 (4 ml) 중에서 밤새 교반하여 표제 화합물 (50 mg, 38.5%)을 수득하였으며, 이를 여과에 의해 수집하였다.

[3831]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.46 - 6.96 (5H, m), 5.06-4.9 (2H, m), 4.85 (1H, q), 4.76 (1H, d), 4.61 (1H, d), 3.99-3.8 (3H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 3.44-3.28 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.6-1.46 (2H, m), 1.45 (3H, d).

[3832]

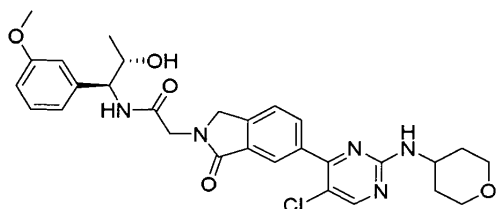
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 602$.

[3833]

실시예 545

[3834]

2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)프로필]아세트아미드



[3835]

[3836]

트리에틸아민 (0.111 mL, 0.794 mmol)을 DCM (1 mL, 15.54 mmol) 중 2-(6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 1, 80 mg, 0.199 mmol) 및 (1S,2S)-1-아미노-1-(3-메톡시페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드 (47.6 mg, 0.218 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 15분 후, HATU (83 mg, 0.218 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1 M HCl (20 mL), 염수 (2x20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하였다. 생성물을 MeOH 중에 용해시키고, SCX (2 g)로 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 무색 유리 (50 mg)를 수득하였다. 생성물을 추가로 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 43.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

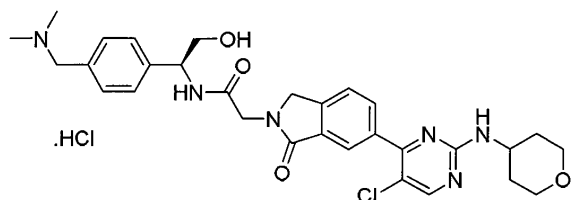
[3837]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.52 - 8.41 (2H, m), 8.03 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.94 - 6.88 (2H, m), 6.83 - 6.78 (1H, m), 4.81 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.58 (2H, s), 4.36 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.98 - 3.82 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.40 - 3.36 (2H, m), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d).

[3838] LCMS: $[M+H]^+ = 566$.

[3839] 실시예 546

[3840] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-2-히드록시에틸]아세트아미드 히드로클로라이드



[3841]

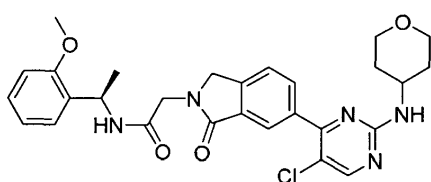
[3842] (S)-N-(1-(4-브로모페닐)-2-히드록시에틸)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트아미드 (제조예 313, 130 mg, 0.216 mmol), 칼륨 ((디메틸아미노)메틸)트리플루오로보레이트 (54 mg, 0.327 mmol), XPhos Pd G3 (11 mg, 0.023 mmol), 탄산세슘 (211 mg, 0.649 mmol) 및 아세트산팔라듐 (II)의 혼합물 (3 mg, 0.013 mmol)을 마이크로웨이브 바이알에서 밀봉하고, 배기시키고, 질소 (3X)로 퍼징하고, 1,4-디옥산 (0.8 mL) 및 물 (0.2 mL)로 처리하고, 100°C (조)에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, 물 (5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 5 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 증발시켜 검 (55 mg)을 수득하였다. 수성 층을 합하고, 2-메틸-THF (3x 10 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 에틸 아세테이트 추출물과 합하고, 증발시켜 백색 고체 (115 mg)를 수득하였다. 용리액으로서 28 mL/분에서 10 mM 수성 중탄산암모늄 용액 중 아세토니트릴 15에서 35%의 구배를 사용하여, 워터스 엑스브리지 BEH C18 OBD, 130Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 고체를 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 동결건조한 다음, 메탄올 (1 mL) 및 아세트산 (0.1 mL)의 혼합물에 녹이고, SCX로 패킹된 칼럼에 로딩하였다. 용액을 1시간 동안 흡인되도록 한 다음, 메탄올 (6 mL)로 세척하였다. 수지를 3M 메탄올성 암모니아 용액 (6 mL)으로 용리시키고, 용리액을 증발시켜 유리를 수득하였다. 유리를 에테르 (3 mL)로 연화처리하여 고체를 수득하였으며, 이를 여과에 의해 수집하고, 에테르 (1 mL)로 세척하고, 크림 분말 (27mg)로 건조시켰다. 추가로 생성물을 용리액으로서 둘 다 28 mL/분에서 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세토니트릴 5에서 20%의 구배를 사용하여, 워터스 X셀렉트 CSH C18 OBD, 130Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (5 mL)에 녹이고, 한 방울의 진한 염산으로 처리하고, 증발시키고 (3X), 잔류물을 물 (5 mL)에 녹이고, 동결건조시켜 표제 화합물 (19 mg, 13.84%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3843] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.04 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.41 (2H, d), 4.97 - 4.85 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.37 - 4.26 (2H, m), 4.23 (2H, d), 3.97 - 3.86 (3H, m), 3.59 (2H, d), 3.36 (2H, t), 2.67 (6H, d), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.59 - 1.43 (2H, m).

[3844] LCMS: $[M+H]^+ = 579$.

[3845] 실시예 547

[3846] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[3847]

[3848] T3P (EtOAc) (0.177 mL 중 50wt%, 0.298 mmol)을 DMF (2 mL, 25.8 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아

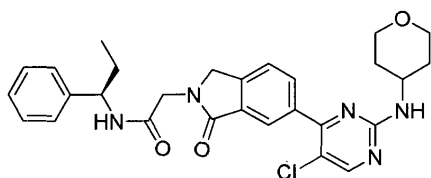
미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol), (R)-1-(2-메톡시페닐)에탄아민 (33.0 mg, 0.218 mmol) 및 트리에틸아민 (0.083 mL, 0.596 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M HCl (3 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 단리시키고, 물 (10 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 염수 (5 mL)로 세척하고, 상 분리 카트리지에 통과시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[3849] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.52 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, ddd), 7.00 - 6.91 (2H, m), 5.24 (1H, dq), 4.59 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.44 - 3.35 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.30 (3H, d).

[3850] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

[3851] 실시예 548

[3852] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-페닐프로필]아세트아미드



[3853]

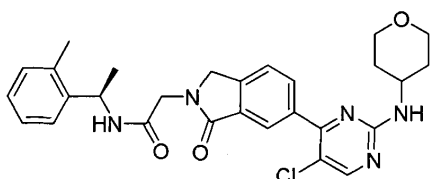
[3854] 실시예 547과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3855] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, br. s), 7.37 - 7.29 (4H, m), 7.27 - 7.20 (1H, m), 4.73 (1H, q?), 4.59 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.42 - 3.34 (2H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.72 (2H, qd), 1.53 (2H, qd), 0.86 (3H, t).

[3856] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520$.

[3857] 실시예 549

[3858] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[3859]

[3860] 실시예 547과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

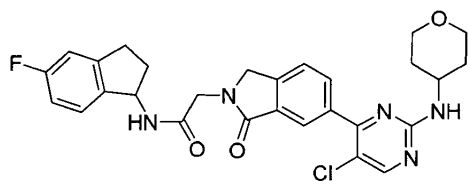
[3861] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.61 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.81 - 7.67 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.23 - 7.16 (1H, m), 7.14 - 7.11 (2H, m), 5.10 (1H, dq), 4.59 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.44 - 3.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.94 - 1.75 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.34 (3H, d).

[3862] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520$

[3863] 실시예 550

[3864] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(5-플루오로-

2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트아미드



[3865]

[3866]

5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-아민 히드로클로라이드 (43.1 mg, 0.218 mmol)를 질소 하에 DMF (3.0 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol), T3P (EtOAc) (176 μ l 중 50wt%, 0.298 mmol) 및 트리에틸아민 (111 μ l, 0.794 mmol)의 빙냉된 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl (10 mL)로 희석하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물 (10 mL), NaHCO₃ (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세척하였다. 수집된 고체를 DCM (20 mL) 중에 재용해시키고, 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 합한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (77 mg, 71.6%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3867]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.83 - 7.70 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.23 (1H, ddd), 7.08 (1H, dd), 7.05 - 6.97 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.01 - 3.78 (3H, m), 3.43-3.32 (2H, m), 2.94 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.41 (1H, dtd), 1.95 - 1.77 (3H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m).

[3868]

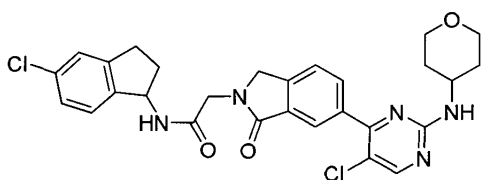
LC-MS: [M+H]⁺ = 536.

[3869]

실시예 551

[3870]

N-(5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3871]

[3872]

실시예 547과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3873]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.28 - 7.20 (2H, m), 5.29 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.89 (3H, dd), 3.44 - 3.32 (2H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.40 (1H, dtd), 1.86 (3H, m), 1.52 (2H, m).

[3874]

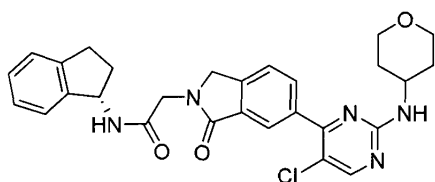
LC-MS: [M+H]⁺ = 552.

[3875]

실시예 552

[3876]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드



[3877]

[3878]

2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리아트라이포스피란 2,4,6-트리아트라이드 (EtOAc) (150 μ L 중 50wt%, 0.252

mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 70 mg, 0.170 mmol), (S)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-아민 (24.95 mg, 0.187 mmol) 및 트리에틸아민 (71.2 μ L, 0.511 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반 하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 건조하여 표제 화합물 (S)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트아미드 (75 mg, 0.140 mmol, 82% 수율)를 무색 분말로서 수득하였다.

[3879]

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.28 - 7.16 (4H, m), 5.33 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.97 - 3.81 (3H, m), 2.93 (1H, ddd), 2.81 (1H, dt), 2.44 - 2.33 (1H, m), 1.84 (3H, qd), 1.60 - 1.41 (3H, m), 1.15 - 1.08 (0.5H, m), 0.93 - 0.91 (0.5H, m).

[3880]

LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518$.

[3881]

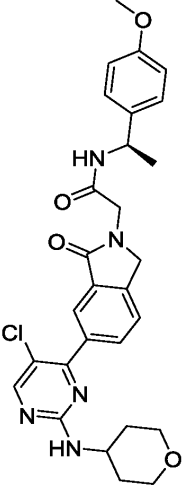
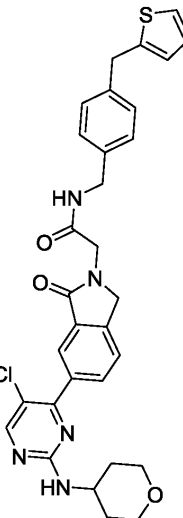
실시예 553-562:

[3882]

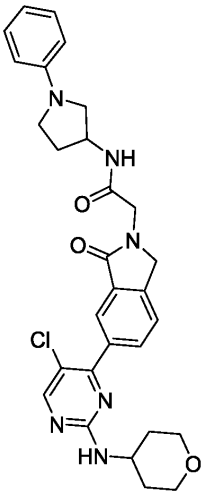
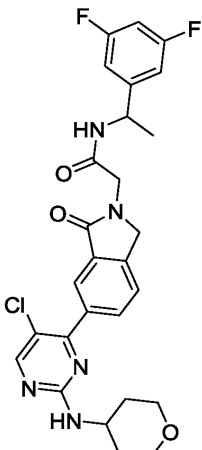
실시예 552과 유사한 절차를 사용하여 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다.

실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
553		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(5-시아노-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)아세트아미드	^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.78 - 7.64 (3H, m), 7.61 (1H, bs), 7.39 (1H, d), 5.38 (1H, q), 4.63 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, ddd), 2.86 (1H, dt), 2.47 - 2.38 (1H, m), 1.92 - 1.79 (3H, m), 1.52 (2H, qd).	543
554		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.94 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34 - 3.44 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	536

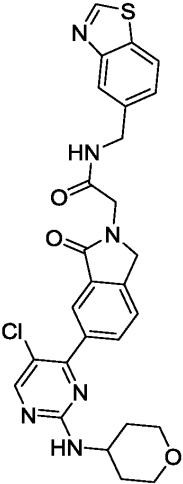
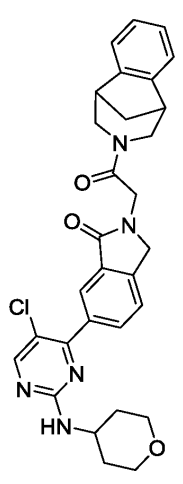
[3883]

555		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1R)-1-(4- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.92 (dq, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.42 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (d, 3H).	536
556		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘- 4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- (4-[(티오펜-2- 일)메틸]페닐)메틸)아 세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.62 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.94 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).	588

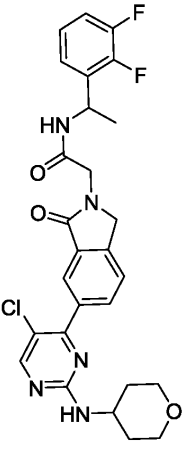
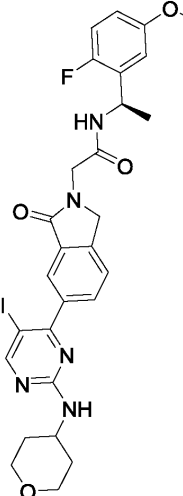
[3884]

557		2-(6-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-페닐피롤리딘-3-일)아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.49 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).	547
558		2-(6-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(3,5-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.97 (dq, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (m 2H), 1.38 (d, 3H).	542

[3885]

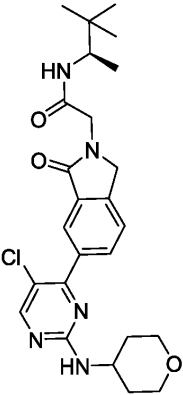
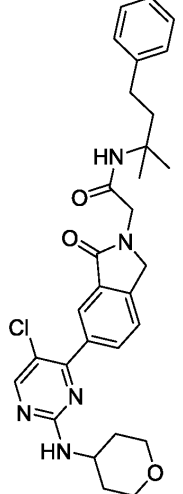
559		N-[(1,3-벤조티아졸-5-일)메틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.37 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.09 - 8.01 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H).	549
560		2-(2-{10-아자트리시클로[6.3.1.0.2,7]도데카-2,4,6-트리엔-10-일}-2-옥소에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.44 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H)	544

[3886]

561		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(2,3-디플루오로페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.77 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.38 - 7.16 (m, 3H), 5.18 (qd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).	542
562		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.68 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (d, 3H).	554

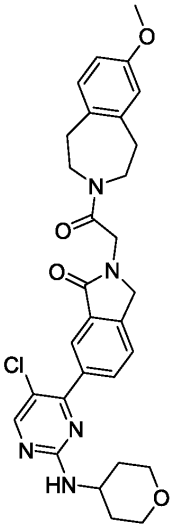
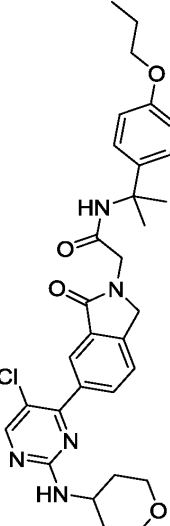
실시예 563-564:

실시예 547과 유사한 절차를 사용하여, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다. 이 경우에, 추가로 생성물을 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하였다.

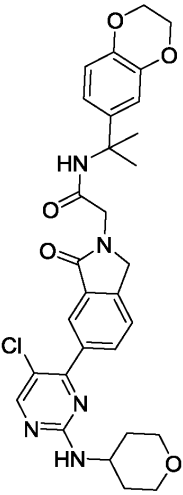
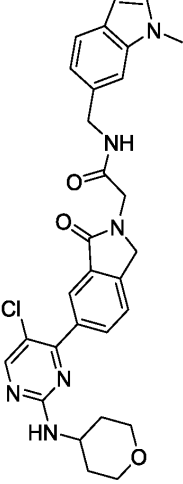
실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
563		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(2R)-3,3-디메틸부탄-2-일]아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.44 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 4.59 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 1.86-1.83 (br m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.85 (s, 9H).	486
564		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-메틸-4-페닐부탄-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.36 - 8.32 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.25 (2H, dt), 7.20 - 7.13 (3H, m), 6.04 (1H, s), 5.18 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.14 - 3.97 (3H, m), 3.61 - 3.52 (2H, m), 2.60 - 2.53 (2H, m), 2.12 - 2.00 (4H, m), 1.39 (6H, s). (2개의 양성자는 물 피크에 의해 중첩됨)	548

실시예 565-568:

실시예 547과 유사한 절차를 사용하여, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다. 이 경우에 추가로 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 MeOH의 구배)에 의해 정제하였다.

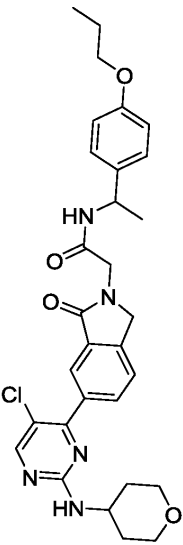
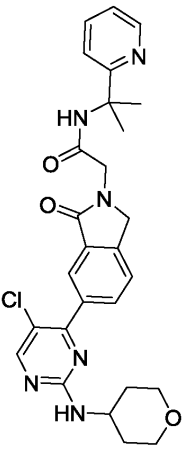
실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
565		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-(7-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-2,3-다히드로-1H-이소인돌-1-온	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.69 (ddd, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 4H), 3.85-3.98 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).	562
566		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-프로폭시페닐)프로판-2-일]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO) δ: 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 5H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).	578

[3893]

567		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)프로판-2-일]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 6H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 2H).	578
568		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸]아세트아미드	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.64 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 2H).	545

실시예 569-572:

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 실시예 194과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에 추가로 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 MeOH의 구배)에 의해 정제하였다.

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
569		2-(6-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(4-프로폭시페닐)에틸]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.53 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (qt, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 0.97 (t, 3H).	564
570		(2-(6-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(피리딘-2-일)프로판-2-일]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.55 - 8.39 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (s (br), 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 4.57 (d, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.57 - 1.46 (m, 2H).	521

[3897]

571		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-{2-[4-(피리미딘-2-일)페닐]프로판-2-일}아세트아미드	1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.88 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.35 - 8.25 (2H, m), 8.01 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.75 - 7.68 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.00 - 3.77 (3H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 1.90 - 1.77 (2H, m), 1.62 (6H, s), 1.58 - 1.43 (2H, m).	598
572		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{5H,6H,7H,8H,9H-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	1H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.93 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 4.64 - 4.52 (m, 4H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).	534

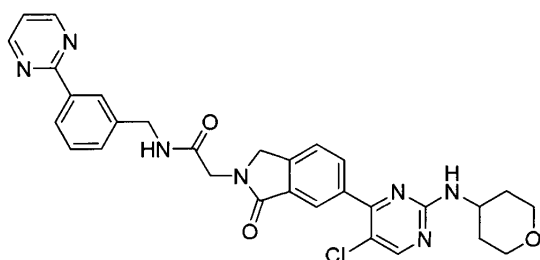
[3898]

[3899]

실시예 573

[3900]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[[3-(피리미딘-2-일)페닐]메틸]아세트아미드



[3901]

[3902]

DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.195 mmol), (3-(피리미딘-2-일)페닐)메탄아민 (32.6 mg, 0.176 mmol) 및 트리에틸아민 (73.6 μ L, 0.528 mmol)의 교반 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. T3P (EtOAc) (175 μ L 중 50wt%, 0.294 mmol)를 첨가하고, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하고, 물 (5 mL)로 세척하였다. MeOH 및 Et₂O로 연화처리하여 표제 화합물 (79 mg, 77%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[3903]

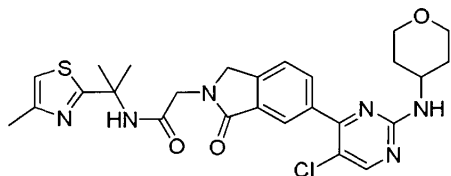
¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.76 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.28 (1H, dt), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, bs), 7.53 – 7.42 (3H, m), 4.63 (2H, s),

4.41 (2H, d), 4.28 (2H, s), 3.88 - 3.84 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m).

[3904] LC-MS: $[M+H]^+ = 570$.

[3905] 실시예 574

[3906] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)프로판-2-일]아세트아미드



[3907]

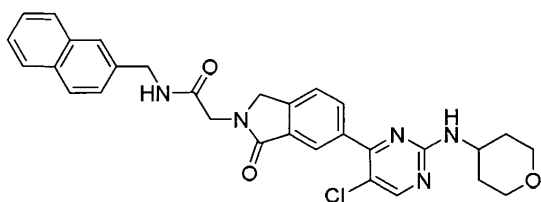
[3908] 실시예 573과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3909] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.08 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.24 (2H, s), 3.98 - 3.81 (3H, m), 3.38 (2H, m), 2.29 (3H, d), 1.90 - 1.80 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.58 - 1.44 (2H, m).

[3910] LC-MS: $[M+H]^+ = 541$.

[3911] 실시예 575

[3912] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(나프탈렌-2-일)메틸]아세트아미드



[3913]

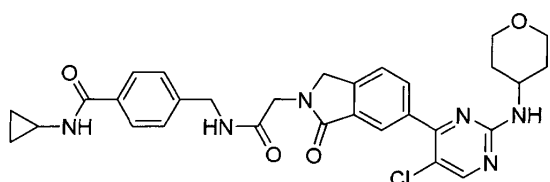
[3914] 실시예 573과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3915] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.75 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 7.88 (3H, td), 7.79 - 7.73 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.54 - 7.46 (2H, m), 7.44 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 4.48 (2H, d), 4.30 (2H, s), 3.89 - 3.87 (3H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.86 - 1.82 (2H, m), 1.57 - 1.47 (2H, m).

[3916] LC-MS: $[M+H]^+ = 542$.

[3917] 실시예 576

[3918] 4-[[2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미도]메틸]-N-시클로프로필벤즈아미드



[3919]

[3920] T3P (EtOAc) (0.177 ml 중 50%, 0.298 mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.08 g, 0.199 mmol), 4-(아미노메틸)-N-시

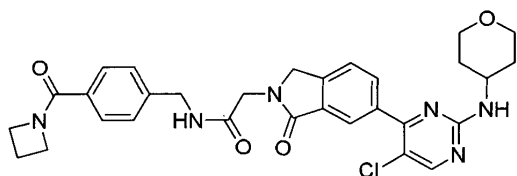
클로프로필벤즈아미드 히드로클로라이드 (0.045 g, 0.199 mmol) 및 트리에틸아민 (0.111 ml, 0.794 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 추가의 4-(아미노메틸)-N-시클로프로필벤즈아미드 히드로클로라이드 (0.019 g, 0.099 mmol), 트리에틸아민 (0.028 ml, 0.199 mmol) 및 T3P (EtOAc) (0.059 ml 중 50%, 0.099 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 흡인 하에 건조시켰다. 생성된 고체를 DCM:MeOH 중에 용해시키고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, EtOAc 및 Et₂O로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (0.072 g, 61.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3921] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.70 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.63 (s (br), 1H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).

[3922] LC-MS: [M+H]⁺ = 575.

[3923] 실시예 577

[3924] N-{[4-(아제티딘-1-카르보닐)페닐]메틸}-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드



[3925]

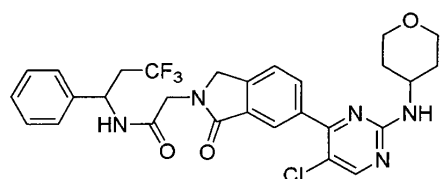
[3926] T3P (EtOAc) (0.177 ml 중 50%, 0.298 mmol)을 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.08 g, 0.199 mmol), (4-(아미노메틸)페닐)(아제티딘-1-일)메탄올 (0.038 g, 0.199 mmol) 및 트리에틸아민 (0.111 ml, 0.794 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 4.5시간 동안 교반하였다. (4-(아미노메틸)페닐)(아제티딘-1-일)메탄올 (0.038 g, 0.199 mmol), 트리에틸아민 (0.083 ml, 0.596 mmol) 및 T3P (EtOAc) (0.118 ml 중 50%, 0.199 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 물에 이어서 DCM을 첨가하고, 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하였다. 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0 - 5% MeOH)에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.015 g, 12.87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3927] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.71 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.59 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 4H), 4.04 (t, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.25 (오중선, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).

[3928] LCMS: [M+H]⁺ = 575.

[3929] 실시예 578

[3930] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3,3-트리플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드



[3931]

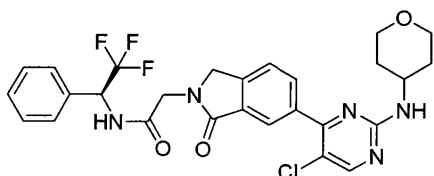
[3932] DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 75 mg, 0.182 mmol), 3,3,3-트리플루오로-1-페닐프로판-1-아민 (34.5 mg, 0.182 mmol) 및 트리에틸아민 (76 μ l, 0.547 mmol)의 교반 혼합물은 빙조로 냉각시켰다. T3P (EtOAc 중 50%, 163 μ l, 0.274 mmol)을 첨가하고, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, EtOAc 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (48 mg, 44.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3933] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.91-2.71 (m, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.52 (qd, 2H).

[3934] LCMS: [M+H]⁺ = 574.

[3935] 실시예 579

[3936] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에틸]아세트아미드



[3937]

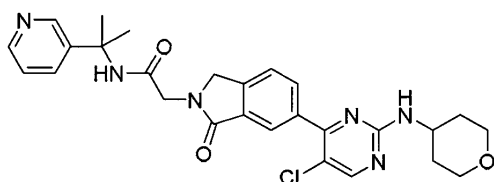
[3938] DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 75 mg, 0.182 mmol), (S)-2,2,2-트리플루오로-1-페닐에탄아민 (26.1 μ l, 0.182 mmol) 및 트리에틸아민 (76 μ l, 0.547 mmol)의 교반 혼합물을 빙조에서 냉각시켰다. T3P (163 μ l, 0.274 mmol)를 첨가하고, 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 고체를 디에틸 에테르/이소헥산 (1:1)로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (70 mg, 67.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3939] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.51-7.38 (m, 3H), 5.81 (p, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 3H), 3.37 (t, 2H), 1.85-1.82 (m (br), 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).

[3940] LCMS: [M+H]⁺ = 560.

[3941] 실시예 580

[3942] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(피리딘-3-일)프로판-2-일]아세트아미드



[3943]

[3944] 트리에틸아민 (0.090 mL, 0.646 mmol)에 이어서 T3P (EtOAc) (0.200 mL 중 50 wt%, 0.336 mmol)을 DMF (2.5 mL, 32.3 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.085 g, 0.209 mmol) 및 2-(피리딘-3-일)프로판-2-아민 (0.043 g, 0.316 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 연황색 용액을 실온에서 75분 동안 교반한 다음, 물 (5 mL)로 희석하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL)과 EtOAc (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20

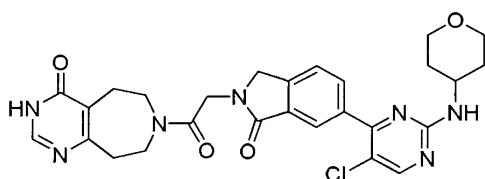
mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (10 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (3 x 10 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체 (63 mg)를 수득하였다. 고체를 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 염수 (5 x 20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시킨 다음, 데시케이터 중에서 50℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (0.053 g, 46.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3945] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.72 (dq, 2H), 7.61 (s (br), 1H), 7.31 (ddd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 1.84 (d (br), 2H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (qd, 2H).

[3946] LCMS: [M+H]⁺ = 521.

[3947] 실시예 581

[3948] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-옥소-2-{4-옥소-3H,⁴H,^{5H,6H,7H},⁸H,9H-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일}에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3949]

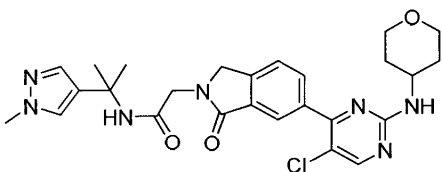
[3950] 실시예 580과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하였다.

[3951] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.42 (s (br), 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.77 - 3.56 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.02 - 2.72 (m, 4H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H).

[3952] LCMS: [M+H]⁺ = 550.

[3953] 실시예 582

[3954] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일]아세트아미드



[3955]

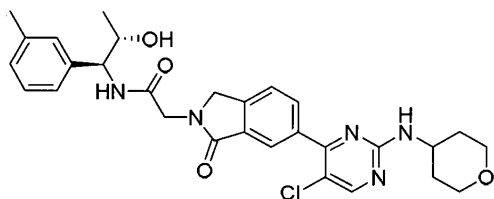
[3956] 실시예 580과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에 추가로 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, DCM 중 0 - 5% MeOH)에 의해 정제하였다.

[3957] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 - 3.98 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).

[3958] LCMS: [M+H]⁺ = 524.

[3959] 실시예 583

[3960] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)프로필]아세트아미드



[3961]

[3962]

TBTU (96 mg, 0.298 mmol)를 DMF (2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol), (1S,2S)-1-아미노-1-(m-톨릴)프로판-2-올 히드로클로라이드 (44.1 mg, 0.218 mmol) 및 triethylamine (111 μ l, 0.794 mmol)의 빙냉된 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (30 mL) 1 M HCl (수성) (30 mL) 및 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 반고체 (150 mg)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (95 mg, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3963]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 - 8.35 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (d, 3H).

[3964]

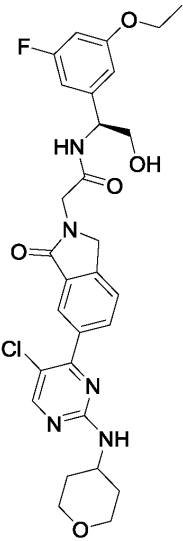
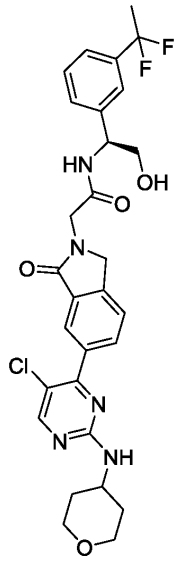
LCMS: $[M+H]^+ = 550$.

[3965]

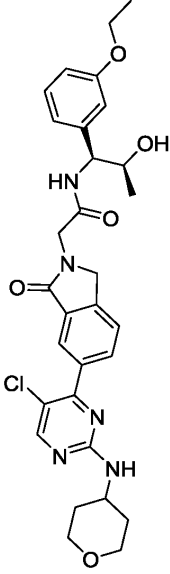
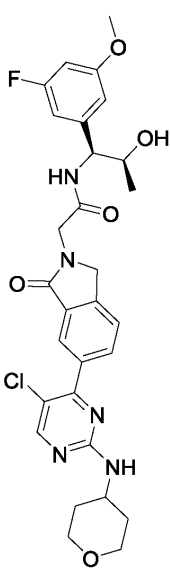
실시예 584-589:

[3966]

실시예 583과 유사한 절차를 사용하여, 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1) 및 상응하는 아민으로부터 제조하였다,

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
584		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-(3-에톡시-5- 플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]아세트 아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 4.96 (t, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 3H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.32 (t, 3H).	584
585		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-[3-(1,1- 디플루오로에틸)페닐]- 2- 히드록시에틸]아세트 아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.97 (t, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).	586

[3967]

586		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S,2S)-1-(3- 에톡시페닐)-2- 히드록시프로필]아세 트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 - 8.37 (2H, m), 8.02 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 6.94 - 6.84 (2H, m), 6.77 (1H, ddd), 4.80 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 4.35 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.00 (2H, q), 3.96 - 3.78 (4H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m), 1.92 - 1.76 (2H, m), 1.61 - 1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.98 (3H, d).	580
587		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S,2S)-1-(3- 플루오로-5- 메톡시페닐)-2- 히드록시프로필]아세 트아미드	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 - 8.36 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.68 (dt, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, 3H).	584

[3968]

588		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S,2S)-1-(3- 플루오로-5-메틸페닐)- 2- 히드록시프로필]아세 트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.54 - 8.38 (2H, m), 8.03 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.05 - 6.94 (2H, m), 6.93 - 6.85 (1H, m), 4.86 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, d), 4.31 (1H, d), 4.04 - 3.80 (4H, m), 3.47 - 3.34 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.62 - 1.45 (2H, m), 1.02 (3H, d).	568
589		2-(6-{5-클로로-2- [(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N- [(1S)-1-(4- 시클로프로폭시페닐)- 2- 히드록시에틸]아세트 아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.50 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.31 - 7.14 (2H, m), 7.06 - 6.91 (2H, m), 4.88 (1H, s), 4.82 (1H, ddd), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, d), 4.24 (1H, d), 3.97 - 3.82 (3H, m), 3.83 - 3.75 (1H, m), 3.54 (2H, d), 3.46 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.43 (2H, m), 0.83 - 0.72 (2H, m), 0.67 - 0.58 (2H, m).	578

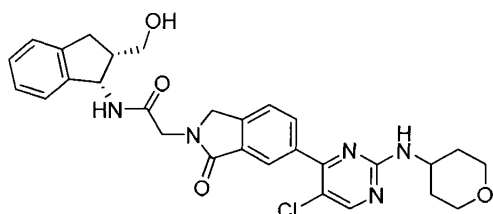
[3969]

[3970]

실시예 590

[3971]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[2-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아세트아미드 (상대적 시스 입체화학)



[3972]

[3973]

TBTU (0.067 g, 0.209 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.08 g, 0.199 mmol), (트랜스-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인텐-2-일)메탄올 (0.034 g, 0.209 mmol), 및 DIPEA (0.036 mL, 0.209 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1 N 수성 HCl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조

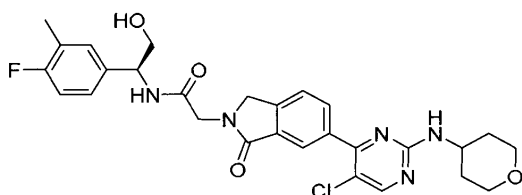
(MgSO₄)시키고, 여과하고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0-6% MeOH)에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.07 g, 62.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3974] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 5.38 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (ddd, 1H), 2.88 (ddd, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H).

[3975] LCMS: [M+H]⁺ = 548.

[3976] 실시예 591

[3977] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3978]

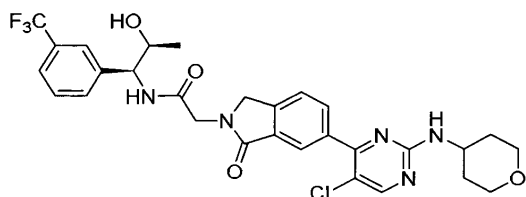
[3979] 실시예 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3980] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.56 (dd, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).

[3981] LCMS: [M+H]⁺ = 554.

[3982] 실시예 592

[3983] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]프로필]아세트아미드



[3984]

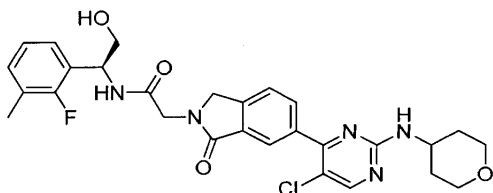
[3985] DMF (1 ml) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 70 mg, 0.170 mmol), (1S,2S)-1-아미노-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-2-올, HCl (48 mg, 0.188 mmol), 및 트리에틸아민 (95 μl, 0.681 mmol)의 교반 용액을 TBTU (66 mg, 0.206 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 ml)로 희석하고, 1 M 수성 KHSO₄ (10 ml)에 이어서 포화 수성 NaHCO₃ (10 ml), 염수 (2 x 10 ml)로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, EtOAc 중 0-6% EtOH)에 의해 정제하여 유리질 반고체를 수득하였다. 생성물을 용리액으로서 28 ml/분에서 10 mM 수성 중탄산암모늄 용액 중 아세토니트릴 20에서 50%의 구배를 사용하여, 워터스 엑스브리지 BEH C18 OBD, 130 Å, 5 μm, 19 mm X 50 mm 칼럼 상의 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물 (41 mg, 39.5%)을 백색 분말로 수득하였다.

[3986] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.62 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 5.01 - 4.82 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 2H), 1.04 (d, 3H).

[3987] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 604$.

[3988] 실시예 593

[3989] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[3990]

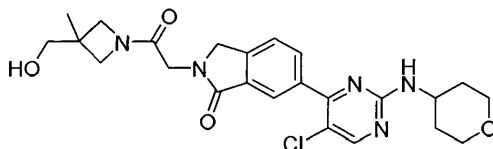
[3991] 실시예 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[3992] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.68 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (s (br), 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 5.23 (td, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.28 (d, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H).

[3993] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554$.

[3994] 실시예 594

[3995] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[3-(히드록시메틸)-3-메틸아제티딘-1-일]-2-옥소에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[3996]

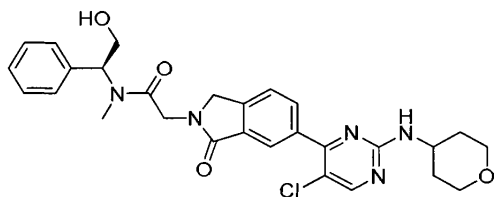
[3997] DIPEA (0.073 ml, 0.417 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 0.08 g, 0.199 mmol), (3-메틸아제티딘-3-일)메탄올 히드로클로라이드 (0.029 g, 0.209 mmol), 및 TBTU (0.032 g, 0.099 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. TBTU (0.067 g, 0.209 mmol), DIPEA (0.017 ml, 0.099 mmol) 및 (3-메틸아제티딘-3-일)메탄올 히드로클로라이드 (0.014 g, 0.099 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1.75시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (vol?)로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1 N 수성 HCl을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 산성 수성 층을 2 N 수성 NaOH를 첨가하여 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 (MgSO_4), 실리카에 흡수시키고, 건조시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-100% MeOH)에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.034 g, 34.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3998] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 5.00 (s (br), 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 3H), 3.79 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

[3999] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486$.

[4000] 실시예 595

[4001] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]-N-메틸아세트아미드



[4002]

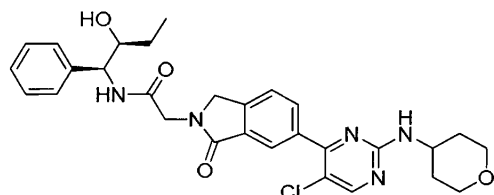
[4003] TBTU (67.0 mg, 0.209 mmol)를 DMF (2 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 80 mg, 0.199 mmol), (S)-2-(메틸아미노)-2-페닐에탄올, HCl (41.0 mg, 0.218 mmol), 및 DIPEA (72.8 μ l, 0.417 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. KHSO₄의 수용액 (1 M, 10 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 연속적으로 포화 수성NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 이어서 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 18.6%)을 무색 분말로서 수득하였다.

[4004] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (s (br), 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 5.61 (t, 0.6H), 5.24 (s (br), 0.4H), 5.12 (t, 0.4H), 4.97 (s (br), 0.6H), 4.69 - 4.52 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 5H), 3.41 (m, 2H), 2.89 (s, 1.8H), 2.65 (s, 1.2H), 1.85 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H).

[4005] LCMS: [M+H]⁺ = 536.

[4006] 실시예 596

[4007] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]아세트아미드



[4008]

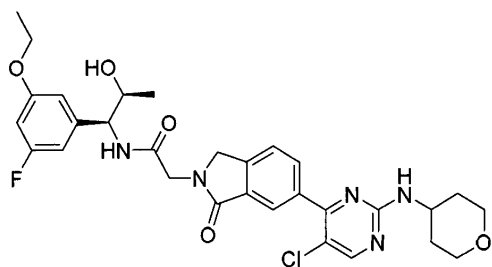
[4009] 실시예 583과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (워터스, 염기성 (0.1% 중탄산암모늄), 염기성, 워터스 엑스-브리지 정제용-C18, 5 μ m, 19x50 mm 칼럼, 물 중 35-65% MeCN)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 유기부를 진공 하에 제거하였다. 수층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (78 mg, 44.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4010] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 - 8.49 (2H, m), 8.10 - 8.05 (1H, m), 8.03 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.68 (1H, br. s), 7.43 - 7.34 (4H, m), 7.32 - 7.25 (1H, m), 4.88 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.63 (2H, s), 4.43 (1H, d), 4.35 (1H, d), 4.04 - 3.87 (3H, m), 3.70 - 3.57 (1H, m), 3.47 - 3.41 (2H, m), 1.97 - 1.76 (2H, m), 1.65 - 1.52 (2H, m), 1.47 - 1.28 (2H, m), 0.93 (3H, t).

[4011] LCMS: [M+H]⁺ = 550.

[4012] 실시예 597

[4013] 2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((1S,2S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시프로필)아세트아미드



[4014]

[4015]

DMF (1 ml) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (실시예 1, 70 mg, 0.170 mmol), (1S,2S)-1-아미노-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)프로판-2-올 히드로클로라이드 (47 mg, 0.188 mmol), 및 트리에틸아민 (95 μ l, 0.681 mmol)의 교반 용액을 TBTU (66 mg, 0.206 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (20 ml)로 희석하고, 1 M 수성 KHSO₄ (10 ml), 포화 수성 NaHCO₃ (10 ml), 염수 (2 x 10 ml)에 이어서 물 (4 x 10 ml)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 용리액으로서 EtOH/EtOAc 0-5%의 구배를 사용하여 12 g 그레이스레졸브 실리카 카트리지를 상에서 잔류물을 정제하여 유리를 수득하였으며, 이를 에테르 (2 ml)로 연화처리하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르 (2 x 1 ml)로 세척하고, 50°C에서 밤새 진공 하에 건조하여 백색 분말 (61 mg)을 수득하였다. LCMS는 이 물질이 이량체 에스테르 생성물 5.7%를 함유하는 것을 나타내어, 이를 추가로 용리액으로서 둘 다 28 ml/분에서 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세토니트릴 20-50%의 구배를 사용하여 워터스 X셀렉트 CSH C18 OBD, 130 Å, 5 μ m, 19 mm X 50 mm 칼럼 상에 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물 (34 mg, 33.0%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4016]

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.51 - 8.40 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.01 (d, 3H).

[4017]

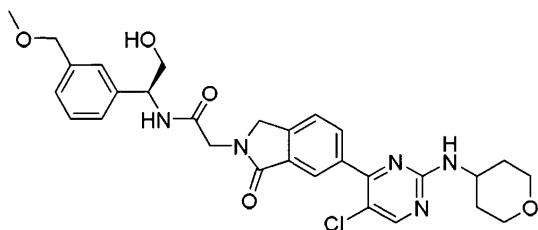
LCMS: [M+H]⁺ = 598.

[4018]

실시예 598

[4019]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(메톡시메틸)페닐]에틸]아세트아미드



[4020]

[4021]

실시예 583과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μ m, 19x50 mm 칼럼, 물) 중 20-50% MeCN에 의해 정제하였다.

[4022]

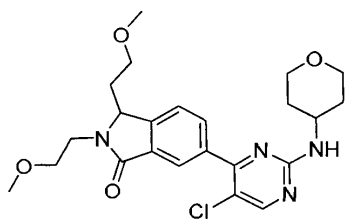
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.87 (ddd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).

[4023]

LCMS: [M+H]⁺ = 566.

[4024] 실시예 599

[4025] 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-비스(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4026]

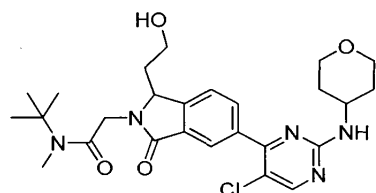
[4027] 제조예 48과 유사한 절차를 사용하여 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (실시예 128)으로부터 제조하였다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μ m, 19x50 mm 칼럼, 물 중 20-50% MeCN)에 의해 6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-(2-메톡시에틸)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (실시예 103)으로부터 분리하였다. 생성물 (36 mg, 25.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4028] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 - 8.23 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.55 (dt, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.21 (dt, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.99 (dt, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (td, 2H), 3.39 (ddd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.37 (dtd, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.56 (dtd, 2H).

[4029] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461$.

[4030] 실시예 600

[4031] N-tert-부틸-2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸아세트아미드



[4032]

[4033] 에틸 클로로포르메이트 (15.9 μ l, 0.166 mmol)에 이어서 이소부틸 클로로포르메이트 (19.6 μ l, 0.151 mmol)를 THF (5 mL) 중 2-(2-(2-(tert-부틸(메틸)아미노)-2-옥소에틸)-5-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-3-옥소이소인돌린-1-일)아세트산 (제조예 331, 80 mg, 0.151 mmol) 및 N-메틸 모르폴린 (17.4 μ L, 0.158 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 추가의 THF (10 mL)로 세척하였다. 합한 여과물 및 세척물을 빙조에서 0 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 다음, MeOH (5 mL)를 첨가하고, 이어서 NaBH_4 (6.00 mg, 0.158 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 혼합물을 NH_4Cl (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 71.2%)을 무색 고체로서 수득하였다.

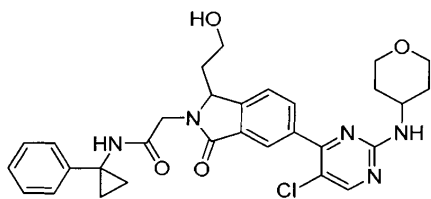
[4034] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.94 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, s), 4.81 (1H, t), 4.68 - 4.54 (2H, m), 4.10 (1H, d), 4.00 - 3.81 (3H, m), 3.39 (3H, dd), 2.95 (3H, s), 2.20 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.53 (2H, qd), 1.35 (9H, s).

[4035] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516$

[4036] 실시예 601

[4037] 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-

2-일)-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드



[4038]

[4039]

이소부틸 클로로포르메이트 (0.108 mL, 0.825 mmol)를 THF (25 mL) 중 2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3-옥소-2-(2-옥소-2-((1-페닐시클로프로필)아미노)에틸)이소인돌린-1-일)아세트산 (제조예 332, 480 mg, 0.750 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (0.091 mL, 0.825 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 THF (30 mL)로 세척하였다. MeOH (25 mL)를 여과물에 첨가하고, 용액을 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (31.2 mg, 0.825 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 수소화붕소나트륨 (31.2 mg, 0.825 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기 상을 NH₄Cl (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 황색 고체 (470 mg)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (40 g 칼럼, EtOAc 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (224 mg, 51.0%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4040]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.88 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.31 - 7.22 (2H, m), 7.21 - 7.11 (3H, m), 4.86 (1H, dd), 4.67 (1H, t), 4.43 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.96 - 3.79 (3H, m), 3.46 - 3.33 (4H, m), 2.29 - 2.14 (1H, m), 2.06 - 1.94 (1H, m), 1.92 - 1.78 (2H, m), 1.59 - 1.45 (2H, m), 1.26 - 1.12 (4H, m).

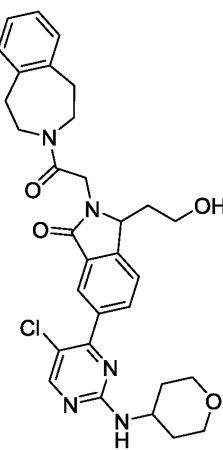
[4041]

LC-MS: [M+H]⁺ = 562.

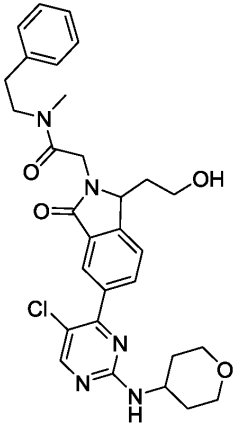
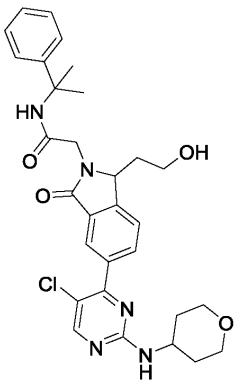
[4042]

실시예 602-604:

[4043] 적절한 카르복실산으로부터의 실시예 601과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다,

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
602		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-(2-히드록시에틸)-2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.06 - 7.96 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.25 - 7.10 (4H, m), 4.88 - 4.76 (2H, m), 4.62 (1H, t, J=4.8, 4.8 Hz), 4.23 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.75 - 3.54 (4H, m), 3.44 - 3.34 (3H, m), 3.09 - 2.90 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=4.2, 4.0, 4.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, J=14.0, 11.2, 6.7 Hz), 2.09 - 1.95 (1H, m), 1.85 (2H, d, J=12.6 Hz), 1.61 - 1.45 (2H, m).	576

[4044]

603		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-메틸-N-(2-페닐에틸)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz, 373 K) δ 8.40 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (1H, m), 7.36 - 7.19 (5H, m), 7.11 (1H, d), 4.87 - 4.82 (1H, m), 4.67 (1H, d), 4.25 - 4.19 (1H, m), 4.12 - 3.93 (2H, m), 3.93 - 3.86 (2H, m), 3.67 - 3.56 (2H, m), 3.48 - 3.39 (4H, m), 2.24 - 2.11 (1H, m), 2.04 - 1.86 (4H, m), 1.66 - 1.54 (2H, m) (4개의 양성자는 용매 피크에 의해 가려짐).	564
604		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.44 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.37 (2H, dd), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.12 (1H, m), 4.78 (1H, dd), 4.64 (1H, t), 4.50 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.90 (3H, dd), 3.46 - 3.34 (4H, m), 2.22 (1H, ddd), 1.99 (1H, dq), 1.85 (2H, d), 1.58 (6H, d), 1.57 - 1.47 (2H, m).	564

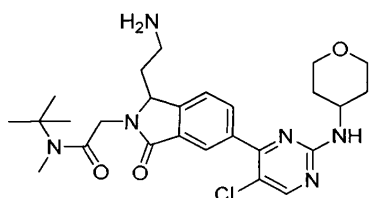
[4045]

[4046]

실시예 605

[4047]

2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-tert-부틸-N-메틸아세트아미드



[4048]

[4049]

에탄올 (1 ml) 중 N-(tert-부틸)-2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-메틸아세트아미드 (제조예 340, 20 mg, 0.031 mmol)의 교반 용액을 히드라진 수화물 (6.08 μl, 0.124 mmol)로 처리하고, 생성된 백색 현탁액을 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM (0.5 ml)로 희석하였다. 생성된 균질 용액을 5시간 동안 환류시키고, 생성된 백색 현탁액을 실온으로 냉각시킨 다음, 추가로 DCM (0.5 ml)으로 희석하였다. 추가의 히드라진 수화물 (6.08 μl, 0.124 mmol)을 첨가하고, 생성된 균질 용액을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 MeOH 0에서 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 mg,

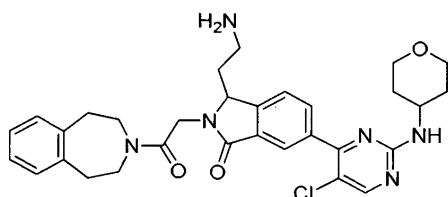
49.6%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4050] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.41 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 8.02 (1H, dd), 7.75 (1H, dt), 7.22 (1H, d), 4.88 (1H, t), 4.67 (1H, d), 4.06 (1H, d), 4.02 - 3.93 (1H, m), 3.89 (2H, dt), 3.42 (2H, td), 2.98 (3H, s), 2.44 - 2.38 (1H, m), 2.20 - 2.08 (1H, m), 2.04 - 1.94 (1H, m), 1.90 (2H, d), 1.59 (2H, qd), 1.39 (9H, s). (3개의 양성자는 물 피크에 의해 중첩됨).

[4051] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515$

[4052] 실시예 606

[4053] 3-(2-아미노에틸)-6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4054]

[4055] 히드라진 수화물 (60.1 μl , 0.741 mmol)을 THF (1.5 mL) 중 2-(2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-2-(2-(4,5-디히드로-1H-벤조[d]아제핀-3(2H)-일)-2-옥소에틸)-3-옥소이소인돌린-1-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (제조예 341, 55 mg, 0.074 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 65°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4056] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.05 - 7.97 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.24 - 7.10 (4H, m), 4.91 - 4.73 (2H, m), 4.19 (1H, d), 3.91 (3H, dddd), 3.75 - 3.51 (4H, m), 3.43 - 3.35 (2H, m), 3.07 - 2.90 (2H, m), 2.89 - 2.77 (2H, m), 2.46 (1H, s), 2.27 (1H, s), 2.16 - 2.05 (1H, m), 2.04 - 1.91 (1H, m), 1.91 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m).

[4057] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575$.

[4058] 실시예 607-608:

[4059]

적절한 카르복실산으로부터의 실시예 606과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다,

실시예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
607		2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.43 (2H, d), 8.00 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, brs), 7.43 - 7.34 (2H, m), 7.33 - 7.24 (2H, m), 7.22 - 7.12 (1H, m), 4.84 - 4.72 (1H, m), 4.51 (1H, d), 4.02 - 3.80 (5H, m), 3.43 - 3.38 (1H, m), 2.47 - 2.42 (2H, m), 2.36 - 2.25 (2H, m), 2.17 - 2.08 (1H, m), 2.02 - 1.90 (1H, m), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.56 - 1.46 (2H, m)	563

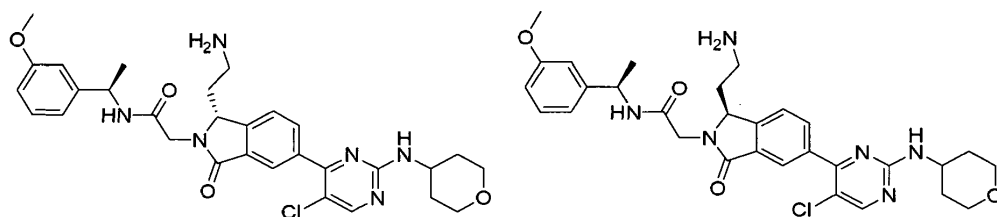
[4060]

608		2-[1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.37 - 8.25 (1H, m), 8.12 - 7.94 (2H, m), 7.88 - 7.73 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.33 - 7.13 (4H, m), 5.29 - 5.14 (1H, m), 5.03 - 4.91 (1H, m), 4.60 (1H, d), 4.53 - 4.35 (1H, m), 4.23 - 4.03 (1H, m), 4.01 - 3.79 (3H, m), 3.45 - 3.38 (3H, m), 3.07 (1H, dd), 2.92 - 2.76 (1H, m), 2.42 - 2.15 (2H, m), 2.14 - 1.99 (1H, m), 1.94 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.43 (2H, m). 3개의 양성자는 관찰되지 않으며, 아마도 물 또는 DMSO 피크 하의 OH 및 NH ₂ 일 것임.	577

[4061]

[4062]

실시예 609 및 610: 2-[(1S)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 및 2-[(1R)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4063]

[4064]

라세미 혼합물을 유사한 절차 내지 실시예 606을 사용하여 제조하였다.

[4065]

부분입체이성질체를 키랄 정제용 HPLC (길슨, 디아셀 키랄팩 IA, 5 μ m, 20x250 mm 72:10:18 이소-헥산+0.2% TFA/EtOH/DCM)에 의해 분리하고, 분획 (피크 A 및 피크 B)의 각각의 세트를 개별적으로 합하고, NaHCO₃ (~40 mL)로 중화하였다. 대부분의 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 각각의 부분입체이성질체를 추가의 크로마토그래피 (4 g 칼럼, DCM 중 0-10% (0.7 M 암모니아/MeOH))에 의해 정제하여 2-[(1S)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (17 mg, 4.34%) (A) 및 2-[(1R)-1-(2-아미노에틸)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 (20 mg, 5.10%) (B)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4066]

(A):

[4067]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s (br)), 7.24 (1H, t), 6.98 - 6.85 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 5.01 - 4.86 (1H, m), 4.82 (1H, dd), 4.48 (1H, d), 4.02 - 3.80 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.43 - 3.33 (2H, m), 2.46 - 2.35 (1H, m), 2.27 (1H, s), 2.17 - 2.02 (1H, m), 1.94 (1H, dt), 1.89 - 1.77 (2H, m), 1.63 - 1.43 (2H, m), 1.36 (3H, d) (NH₂ 신호는 관찰되지 않고, 물 또는 DMSO 피크에 의해 중첩된 것으로 가정됨).

[4068]

LCMS: [M+H]⁺ = 579.

[4069]

(B):

[4070]

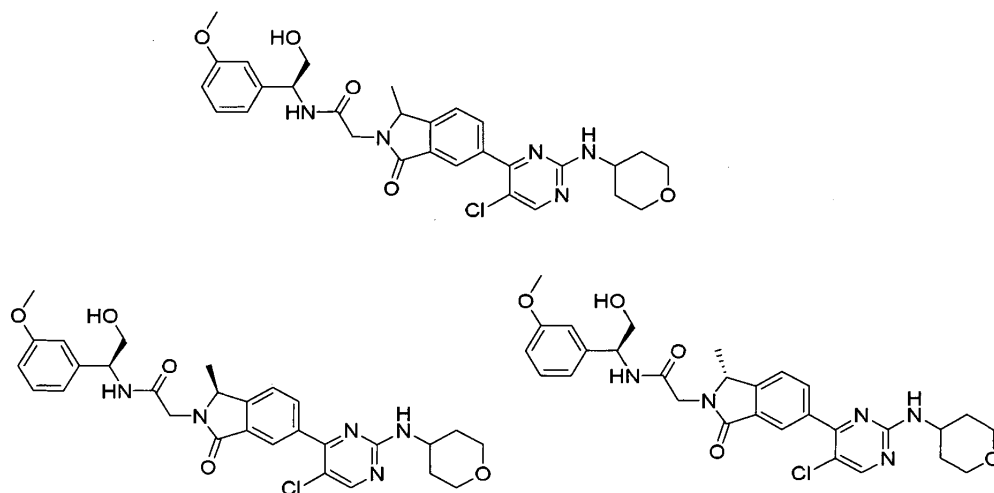
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 7.92 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.60 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.97 - 6.84 (2H, m), 6.79 (1H, ddd), 5.00 - 4.81 (2H, m), 4.46 (1H, d), 4.03 - 3.80 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.48 - 3.34 (2H, m), 2.47 - 2.37 (1H, m), 2.36 - 2.21 (1H, m), 2.19 - 2.05 (1H, m), 2.03 - 1.89 (1H, m), 1.90 - 1.74 (2H, m), 1.61 - 1.43 (2H, m), 1.37 (3H, d) (NH₂ 신호는 관찰되지 않고, 물 또는 DMSO 피크에 의해 중첩된 것으로 가정됨).

[4071]

LCMS: [M+H]⁺ = 579.

[4072]

실시예 611, 612 및 613: 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4073]

[4074]

실시에 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.53 (d, 0.5H), 8.51 (d, 0.5H), 8.45 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (s (br), 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.24 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (q, 0.5H), 4.73 (q, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.46 (d, 0.5H), 4.04 (d, 0.5H), 4.03 (d, 0.5H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.5 - 1.47 (m, 2H), 1.46 (d, 1.5H), 1.44 (d, 1.5H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$. 부분입체이성질체를 정제용 HPLC (액워티, 염기성, 워터스 엑스-브리지 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 10mM NH_4HCO_3 중 25% MeCN)로 분리하였다. 각각의 입체이성질체를 함유하는 분획을 개별적으로 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물을 첨가하였다. 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 2-((S)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드 (0.0073 g, 0.013 mmol, 6.72% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4075]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.51 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H).

[4076]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$

[4077]

그리고 2-((R)-5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-메틸-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드 (0.0082 g, 0.014 mmol, 7.55% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4078]

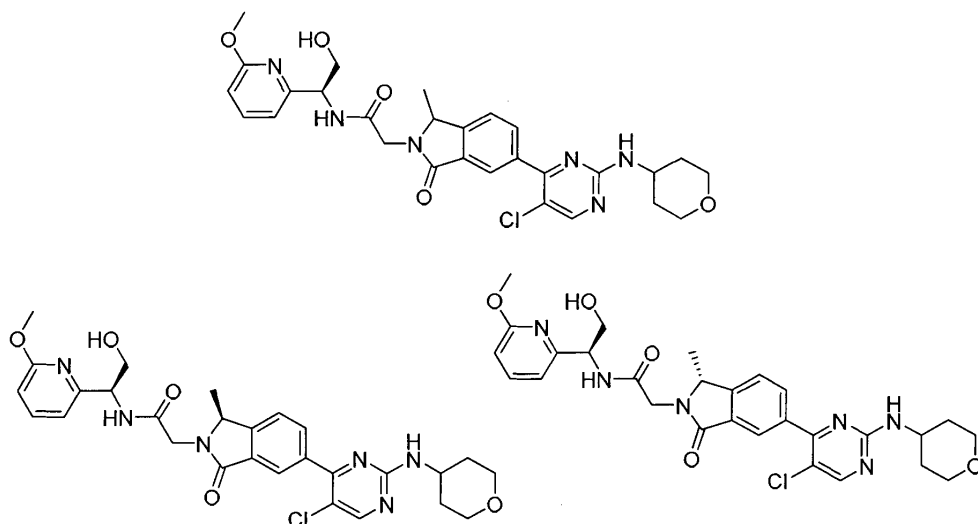
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H).

[4079]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$

[4080]

실시에 614, 615 및 616: 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드



[4081]

[4082] 실시예 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4083] ^1H NMR (DMF- d_7) δ : 8.47 - 8.35 (m, 2H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.77 (d, 0.5H), 7.76 (d, 0.5H), 7.66 (dd, 0.5H), 7.65 (dd, 0.5H), 7.61 (s (br), 0.5H), 7.60 (s (br), 0.5H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 6.68 (d, 0.5H), 6.67 (d, 0.5H), 4.91 - 4.70 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4.49 (d, 0.5H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.82 (s, 1.5H), 3.81 (s, 1.5H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 5H).

[4084] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567$.

[4085] 부분입체이성질체를 정제용 HPLC (액티티, 염기성, 워터스 엑스-브리지 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 10mM NH_4HCO_3 중 25% MeCN)로 분리하였다. 각각의 입체이성질체를 함유하는 분획을 개별적으로 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물을 첨가하였다. 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드 (0.0089 g, 0.016 mmol, 7.79% 수율)를 수득하였다.

[4086] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 3H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H).

[4087] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567$.

[4088] 그리고 2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드 (0.0108 g, 0.019 mmol, 9.45% 수율)를 수득하였다.

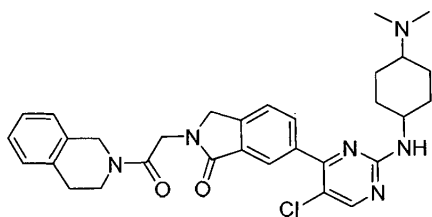
[4089] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (d, 3H).

[4090] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567$.

[4091] 실시예 617

[4092] 6-(5-클로로-2-{[4-(디메틸아미노)시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소

퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4093]

[4094]

1:1 디옥산:EtOH (1.5 mL) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128, 0.1 g, 0.221 mmol), N1,N1-디메틸시클로헥산-1,4-디아민 (0.047 g, 0.331 mmol) 및 DIPEA (0.077 ml, 0.441 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. NaHCO₃을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 1% NH₃:MeOH 0 -10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.048 g, 38.5%)을 연황갈색 고체로서 수득하였다.

[4095]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) δ: 8.39 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 4.69 (s (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.95 (m, 0.7H), 3.63-3.81 (m, 2.5H), 2.91 (m (br), 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 3.5H), 1.48-1.66 (m, 2.5H), 1.24-1.39 (m, 2H). (주: 회전이성질체는 VT 뿐만 아니라, 할당을 곤란하게 하는 입체이성질체의 존재에 의해 오직 부분적으로 분해되었고 일부 신호는 과다통합되거나/H₂O/HDO 신호와 중첩되어 보다 높은 수소 계수를 생성할 수 있었다.).

[4096]

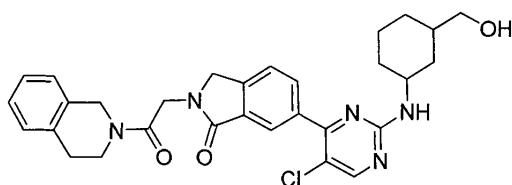
LC-MS: [M+H]⁺ = 559.1.

[4097]

실시예 618

[4098]

6-(5-클로로-2-([3-(히드록시메틸)시클로헥실]아미노)피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4099]

[4100]

1:1 디옥산:EtOH (2 mL) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128, 0.2 g, 0.441 mmol), (3-아미노시클로헥실)메탄올 (0.086 g, 0.662 mmol) 및 DIPEA (0.154 ml, 0.882 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시켰다. 실험 1360-53에서 수득한 조 생성물을 합하고, 혼합물을 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 컴패니언 (24g 그레이스 칼럼, DCM:MeOH 구배 100%-95%) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.078 g, 25.1%)을 연황갈색 고체로서 수득하였다.

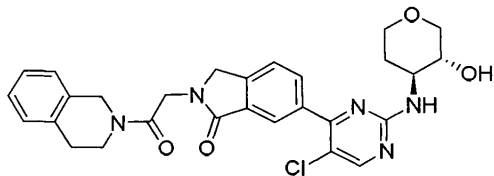
[4101]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, VT T=350K) δ: 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.12 (d (br), 1H), 4.69 (m (br), 2H), 4.61 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.11 (t, 1H), 3.69-3.82 (m, 3H), 3.21-3.34 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.06 (m (br), 1H), 2.91 (m, (br), 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.16-1.39 (m, 3H), 0.93-1.04 (dd, 1H), 0.86 (ddd, 1H) (주: 회전이성질체는 VT 뿐만 아니라, 할당을 곤란하게 하는 입체이성질체의 존재에 의해 오직 부분적으로 분해되었고 일부 신호는 과다통합되거나/H₂O/HDO 신호와 중첩되어 보다 높은 수소 계수를 생성할 수 있었다.).

[4102] LC-MS: $[M+H]^+ = 546$

[4103] 실시예 619

[4104] (트랜스) 6-(5-클로로-2-[[[(3R,4S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4105]

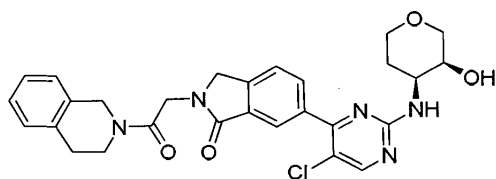
[4106] DIPEA (128 μ l, 0.731 mmol)를 디옥산/EtOH (1:1) (2.7 mL, 0.1 M) 중 6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온 (제조예 128, 120 mg, 0.244 mmol) 및 (트랜스)-4-아미노옥산-3-올 (라세미) (73.5 mg, 0.609 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응을 80℃로 가열하고, 생성된 갈색 용액을 밤새 교반하였다. (트랜스)-4-아미노옥산-3-올 (라세미) (14.26 mg, 0.122 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 반응물을 80℃로 4시간 동안 재가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 1M HCl (1 x 100 mL), 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색/갈색 겔을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79 mg, 58.9%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[4107] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.43 (1H, s), 8.07 - 8.02 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.26 - 7.17 (4H, m), 4.93 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.59 (4H, m), 3.79 (4H, dq), 3.69 (1H, t), 3.49 (1H, tt), 3.29 (1H, s (br)), 3.04 (1H, dd), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.94 (1H, br d), 1.49 (1H, qd).

[4108] LC-MS: $[M+H]^+ = 534$.

[4109] 실시예 620

[4110] (시스) 6-(5-클로로-2-[[[(3S,4S)-3-히드록시옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일)-2-[2-옥소-2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)에틸]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4111]

[4112] 실시예 619과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다 (HCl).

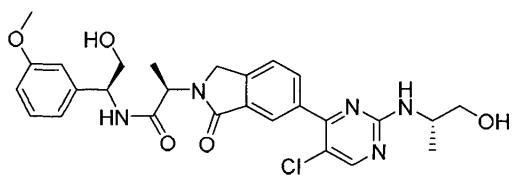
[4113] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.46 (1H, s), 8.08 - 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.29 - 7.13 (4H, m), 7.00 (1H, s), 4.89 (1H, d), 4.76 (1H, s), 4.64 - 4.55 (5H, m), 3.99 (1H, dddd), 3.85 - 3.65 (5H, m), 3.51 - 3.35 (2H, m), 2.93 (1H, t), 2.81 (1H, t), 1.98 - 1.84 (1H, m), 1.67 - 1.55 (1H, m).

[4114] LC-MS: $[M+H]^+ = 534$.

[4115] 실시예 621

[4116] (2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인

돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[4117]

[4118]

1,4-디옥산 (2mL) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (제조에 352, 120 mg, 0.215 mmol), DIPEA (94 μ l, 0.539 mmol) 및 (S)-2-아미노프로판-1-올 (24.27 mg, 0.323 mmol)의 혼합물을 교반하고, 70°C에서 24시간 동안 가열한 다음, 주위 온도에서 4일 동안 방치하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼 (100% EtOAc))에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하여 고체를 수득하였으며, 이를 여과 (90 mg)에 의해 수집하였다. 고체를 MeOH 중에 용해시키고 SCX로 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 화합물을 1% NH₃/MeOH로 용리시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에테르로 다시 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조하여 표제 화합물 (69 mg, 59.3%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4119]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.83 (2H, m), 6.72 (1H, d), 5.69 (1H, s), 5.06 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.72 (1H, d), 4.42 (1H, d), 4.09 (1H, m), 3.75-3.55 (7H, m), 1.44 (3H, d), 1.19 (3H, d).

[4120]

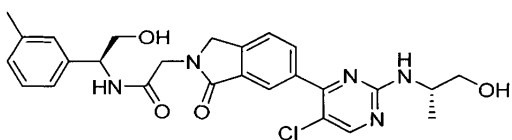
LC-MS: [M+H]⁺ = 540

[4121]

실시예 622

[4122]

2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4123]

[4124]

1:1 EtOH:디옥산 중 (S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드 (제조에 353, 0.18 g, 0.382 mmol), DIPEA (0.133 mL, 0.764 mmol), 및 (S)-2-아미노프로판-1-올 (0.041 g, 0.542 mmol)의 혼합물 (3 mL)을 질소 하에 80°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0 - 7% MeOH)에 의해 정제하여 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.016 g, 8.05%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4125]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.53 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 4.91 (t, 1H), 4.84 (q, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.98 (p, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (d, 3H).

[4126]

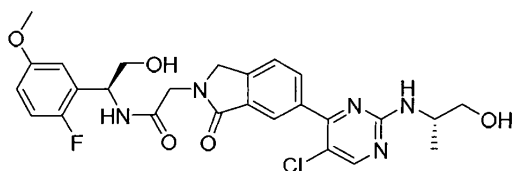
LC-MS: [M+H]⁺ = 510.

[4127]

실시예 623

[4128]

2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[4129]

[4130] 실시예 617과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4131]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.61 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 5.15 (td, 1H), 5.05 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 1.14 (d, 3H).

[4132]

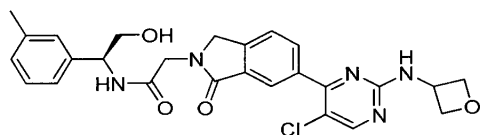
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544$.

[4133]

실시예 624

[4134]

2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4135]

[4136]

1:1 EtOH:디옥산 (3 mL) 중 (S)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-히드록시-1-(*m*-톨릴)에틸)아세트아미드 (제조예 353, 0.17 g, 0.361 mmol), DIPEA (0.133 mL, 0.764 mmol), 옥세탄-3-아민 (0.038 mL, 0.382 mmol) 및 DMF (0.2 mL)의 혼합물을 질소 하에 80°C에서 밤새 가열하였다. 옥세탄-3-아민 (0.038 mL, 0.382 mmol) 및 DIPEA (0.067 mL, 0.382 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc에 이어서 DCM으로 추출하였다. 추출물 둘 다를 NaHCO_3 , 염수로 세척한 다음, 합하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM:MeOH 중에 현탁시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 생성물을 DCM 중에 현탁시키고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO_3 에 이어서 염수로 세척하였다. 생성된 미세 현탁액을 가열하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.026 g, 13.27%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4137]

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.53 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s (br), 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 4.97 - 4.88 (m, 2H), 4.83 (td, 1H), 4.76 (dd, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (dd, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

[4138]

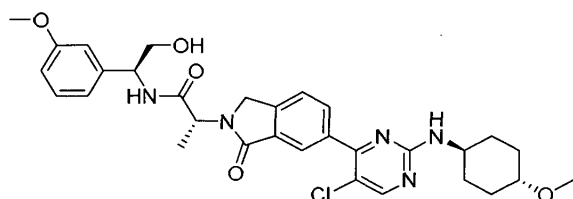
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 508$.

[4139]

실시예 625

[4140]

(2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드

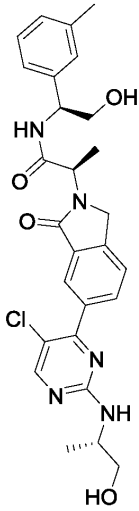
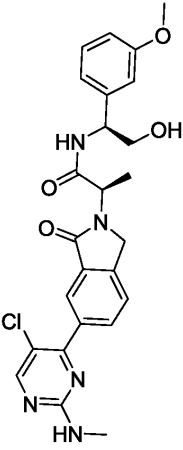


[4141]

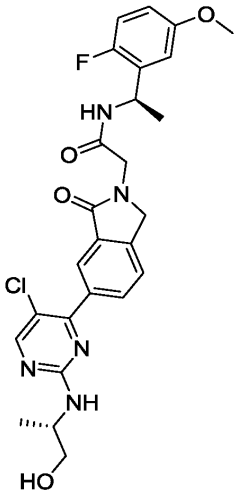
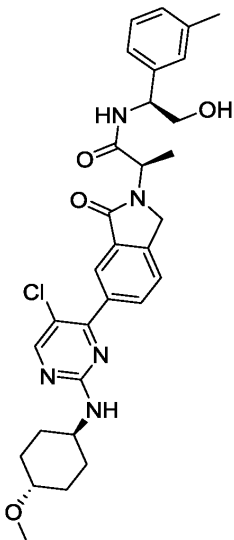
- [4142] 1:1 EtOH:디옥산 (1 mL) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (제조예 352, 0.1 g, 0.199 mmol), DIPEA (0.070 ml, 0.399 mmol) 및 트랜스 4-메톡시시클로헥산아민 (0.039 g, 0.299 mmol) (0.024 ml, 0.232 mmol)의 혼합물을 질소 하에 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 분리 깔때기로 옮겼다. 1N HCl을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 컴패니언 (12 g 칼럼, DCM 중 0- 5% MeOH) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.06g, 050.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [4143] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.56 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (s (br), 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.39 - 1.13 (m, 4H).
- [4144] LCMS: [M+H]⁺ = 594.

[4145]

적절한 디클로로피리미딘으로부터 실시예 625과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시 예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
626		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.84 - 4.67 (m, 3H), 4.60 (d, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.35 - 3.29 (m, 1H - 물 피크에 의해 중첩됨), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	524
627 a)		(2R)-2-[6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.44 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.01 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 1.45 (d, 3H).	496

[4146]

628		2-[6-(5-클로로-2- [(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘- 4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N- [(1R)-1-(2-플루오로- 5- 메톡시페닐)에틸]아 세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.67 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 5.15 (p, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (td, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (dt, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.14 (d, 3H).	528
629 b)		(2R)-2-[6-(5-클로로- 2-[[트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아 미노}피리미딘-4-일)- 1-옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일]- N-[(1S)-2-히드록시- 1-(3- 메틸페닐)에틸]프로 판아미드	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.09 - 8.02 (1H, m), 7.74 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.14 - 6.99 (3H, m), 5.00 (1H, q), 4.88 (1H, t), 4.84 - 4.72 (3H, m), 4.60 (1H, d), 3.77 - 3.60 (1H, m), 3.58 - 3.49 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 - 3.03 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.06 - 1.88 (4H, m), 1.43 (3H, d), 1.39 - 1.26 (2H, m), 1.26 - 1.13 (2H, m).	578

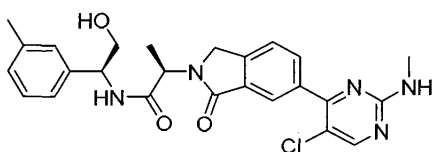
[4147]

[4148] a) 이 경우 밀봉된 바이오타지 마이크로웨이브 튜브를 사용하였음

[4149] b) 반응물을 이 경우 디옥산 중 80℃에서 수행하였음

[4150] 실시예 630

[4151] (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드



[4152]

[4153] 1:1 EtOH:디옥산 (1 mL) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시

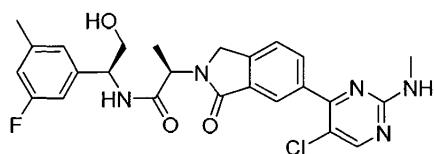
-1-(*m*-톨릴)에틸)프로판아미드 (2:1 혼합물, (R)-2-(6-(2-((1*H*-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(*m*-톨릴)에틸)프로판아미드) (제조예 355, 0.147 g, 0.284 mmol), DIPEA (0.198 ml, 1.136 mmol 포함) 및 메틸아민 히드로클로라이드 (38 mg, 0.568 mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이오타지 마이크로웨이브 바이알 중에서 80℃에서 3일 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 층을 상 분리 카트리지를 통해 분리하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, DCM 중 0- 4% MeOH에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.039 g, 28.3 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4154] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.01 (td, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H).

[4155] LC-MS: [M+H]⁺ = 480.

[4156] 실시예 631

[4157] (2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4158]

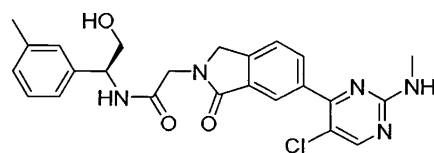
[4159] 실시예 630과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4160] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.57 (d, 1H), 8.45 (s (br), 1H), 8.05 (s (br), 1H), 7.99 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (s (br), 1H), 6.93 (dd, 3H), 5.00 (td, 1H), 4.94 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (d, 3H).

[4161] LC-MS: [M+H]⁺ = 498.

[4162] 실시예 632

[4163] 2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1*H*-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4164]

[4165] TBUTU (96 mg, 0.300 mmol)를 DMF (2 mL) 중 2-(6-(5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산 (제조예 351, 70 mg, 0.200 mmol), (S)-2-아미노-2-(*m*-톨릴)에탄올 히드로클로라이드 (41.3 mg, 0.220 mmol) 및 트리에틸아민 (111 μl, 0.799 mmol)의 냉각된 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (30 mL), NH₄Cl (30 mL) 및 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체 (100 mg)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0-6% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (31 mg, 32.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

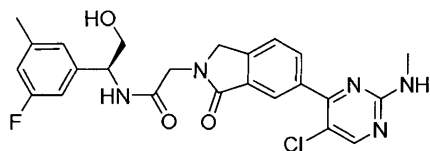
[4166] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.12 - 7.88 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.20 (1H, t), 7.16 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.02 (1H, m), 4.90 (1H, dd), 4.83 (1H, ddd), 4.59

(2H, s), 4.31 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.62 - 3.50 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.29 (3H, s).

[4167] LC-MS: $[M+H]^+ = 466$.

[4168] 실시예 633

[4169] 2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[4170]

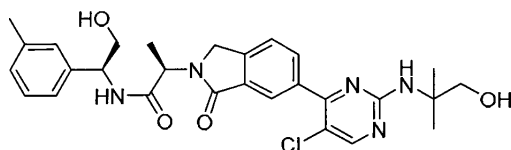
[4171] 실시예 632과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4172] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.54 (1H, d), 8.44 (1H, s (br)), 8.11 - 7.91 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.50 (1H, s (br)), 7.05 - 6.81 (3H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, ddd), 4.59 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.27 (1H, d), 3.63 - 3.48 (2H, m), 2.83 (3H, d), 2.30 (3H, s).

[4173] LC-MS: $[M+H]^+ = 484$.

[4174] 실시예 634

[4175] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드



[4176]

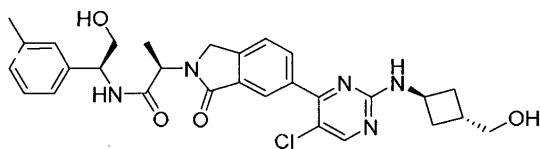
[4177] 1:1 EtOH:디옥산 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 화합물, (R)-2-(6-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 (5:1) (제조예 355, 0.1 g, 0.206 mmol), DIPEA (0.108 ml, 0.618 mmol), 및 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (0.037 g, 0.412 mmol 포함)의 혼합물 (2 mL)을 질소 하에 80°C에서 밤새 가열하였다. 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (0.037 g, 0.412 mmol) 및 DIPEA (0.144 ml, 0.824 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 NH_4Cl 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 조 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물, NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4) 시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 컴패니언 (12 g 칼럼, DCM:MeOH 구매 100%-95%) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.036 g, 32.5%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4178] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 4H), 4.60 (d, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.33 (s, 6H).

[4179] LC-MS: $[M+H]^+ = 538$.

[4180] 실시예 635

[4181] (2R)-2-[6-(5-클로로-2-{[트랜스-3-(히드록시메틸)시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드



[4182]

[4183]

1:1 EtOH:디옥산 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 화합물, (R)-2-(6-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 (5:1) (제조예 355, 0.1 g, 0.206 mmol), DIPEA (0.108 ml, 0.618 mmol), 및 트랜스-3-아미노시클로부틸메탄올 히드로클로라이드 (0.057 g, 0.412 mmol 포함)의 혼합물 (2 mL)을 질소 하에 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 NH₄Cl 사이에 분배하고, 층을 분리하였다. 조 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물, NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 컴패니언 (12 g 칼럼, DCM:MeOH 구배 100%-95%) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.061 g, 0.111 mmol, 53.8% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4184]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (s (br), 1H), 7.75 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 2H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.35 (m (br), 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 4H), 1.43 (d, 3H).

[4185]

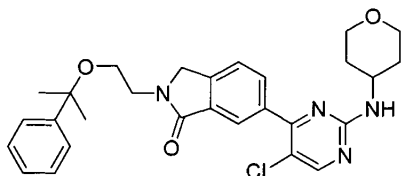
LC-MS: [M+H]⁺ = 550.

[4186]

실시예 636

[4187]

6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{2-[(2-페닐프로판-2-일)옥시]에틸}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온



[4188]

[4189]

실시예 102의 절차에 따라 제조하였다. 반응물을 환류 EtOH:디옥산 중에서 90℃에서 밤새 수행하였다. 추가의 옥산-4-아민 (0.050 mL, 0.483 mmol) 및 DIPEA (0.100 mL, 0.573 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류하였다.

[4190]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45 (1H, s), 8.02 - 7.93 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.65 - 7.57 (1H, m), 7.35 - 7.27 (2H, m), 7.22 - 7.16 (3H, m), 4.61 (2H, s), 3.99 - 3.90 (1H, m), 3.86 (2H, d), 3.66 (2H, t), 3.42 - 3.33 (4H, m), 1.85 (2H, d), 1.58 - 1.49 (2H, m), 1.45 (6H, s).

[4191]

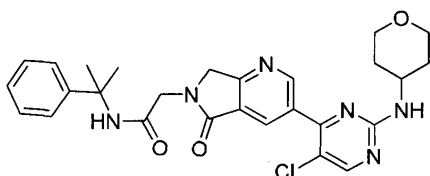
LC-MS: [M+H]⁺ = 507.

[4192]

실시예 637

[4193]

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-(2-페닐프로판-2-일)아세트아미드



[4194]

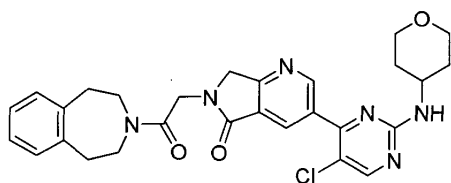
[4195] 트리에틸아민 (0.075 mL, 0.538 mmol), 2-페닐프로판-2-아민 (0.030 mL, 0.209 mmol) 및 T3P (EtOAc) (0.160 mL 중 50 wt%, 0.269 mmol)을 실온에서 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산 (제조예 9, 0.080 g, 0.178 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 4.5시간 후, 추가의 2-페닐프로판-2-아민 (15 μ L), EtOAc) (80 μ L 중 트리에틸아민 (35 μ L) 및 T3P (50 wt%)를 첨가하였다. 총 6시간 후, 45분 반응 혼합물을 DCM (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하였다. NaHCO_3 (c.a. 5 mL)을 수성 분획에 첨가한 다음, 수성 분획을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 상 분리 카트리지를 통해 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM 중 0 - 5% MeOH)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, NH_4Cl (2 x 5 mL) 및 염수 (2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (13 mg, 13%)로서 수득하였다.

[4196] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.10 - 9.02 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.42 - 8.36 (2H, m), 7.70 (1H, s (br)), 7.38 - 7.33 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.22 - 7.11 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.29 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.38 (2H, t), 1.84 (2H, br. d), 1.58 (6H, s), 1.55 - 1.44 (2H, m).

[4197] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521$.

[4198] 실시예 638

[4199] 3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-6-[2-옥소-2-(2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온



[4200]

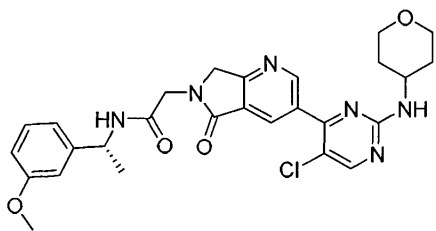
[4201] 트리에틸아민 (0.080 mL, 0.574 mmol)에 이어서 T3P (EtOAc) (0.180 mL 중 50 wt%, 0.302 mmol)을 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산 (제조예 9, 0.081 g, 0.181 mmol) 및 2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 (0.041 g, 0.279 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM (30 mL) 중에 용해시킨 다음, NH_4Cl (10 mL) 및 염수 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 상 분리 카트리지를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (20 mL) 중에 용해시키고, 염수 (4 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 1 (0.052 g, 51.9%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[4202] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.72 (1H, br. s), 7.23 - 7.10 (4H, m), 4.60 (4H, d), 3.99 - 3.81 (3H, m), 3.70 - 3.55 (4H, m), 3.39 (2H, t), 3.02 - 2.93 (2H, m), 2.90 - 2.82 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd).

[4203] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533$

[4204] 실시예 639

[4205] 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4206]

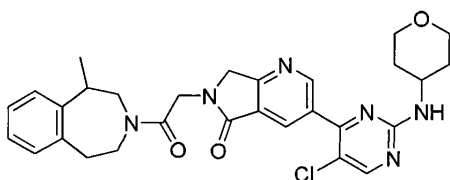
[4207] 실시예 638과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4208] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.83 - 6.74 (1H, m), 4.94 (1H, p), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.93 (1H, br. s), 3.86 (2H, br. d), 3.75 (3H, s), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.84 (2H, br. d), 1.52 (2H, qd), 1.37 (3H, d.).

[4209] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537$.

[4210] 실시예 640

[4211] 3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-6-[2-(1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-3-일)-2-옥소에틸]-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온



[4212]

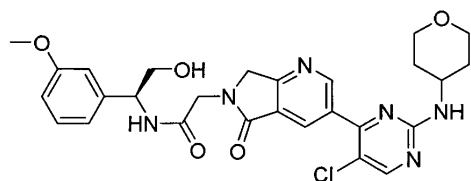
[4213] 트리에틸아민 (0.080 mL, 0.574 mmol)에 이어서 T3P (EtOAc) (0.180 mL 중 50 wt%, 0.302 mmol)을 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산 (제조예 9, 0.085 g, 0.189 mmol) 및 1-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤조[d]아제핀 (0.056 g, 0.278 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 여과하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 NH_4Cl 을 사용하여 산성화시키고, DCM (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 고체를 DCM으로 용해시키고, 다른 DCM 추출물과 합하였다. 합한 DCM 분획을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 상 분리 카트리지를 통해 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL) 중에 용해시키고, 염수 (5 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 검 (78 mg)을 수득하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0 - 100% (DCM 중 3% MeOH))에 의해 정제한 다음, 추가로 역상 정제용 HPLC (워터스 X셀렉트 CSH C18 OBD, 130 Å, 5 μ m, 19 mm X 50 mm 칼럼, 용리액으로서 28 ml/분에서 둘 다 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세토니트릴 25에서 55%까지의 구배를 사용함)에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세토니트릴을 제거하였다. 잔류물을 동결건조시켜 표제 화합물 (32.3 mg, 70.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4214] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 90°C) δ 9.12 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.19 - 7.08 (4H, m), 4.60 - 4.40 (4H, m), 4.03 - 3.48 (^8H , m), 3.42 (2H, td), 3.24 (2H, s (br)), 1.93 - 1.86 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.29 (3H, s (br)).

[4215] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547$.

[4216] 실시예 641

[4217] 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4218]

[4219] 실시예 95과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4220]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.23 (1H, t), 6.93 – 6.85 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.92 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.39 – 4.23 (2H, m), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.62 – 3.51 (2H, m), 3.39 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52 (2H, qd).

[4221]

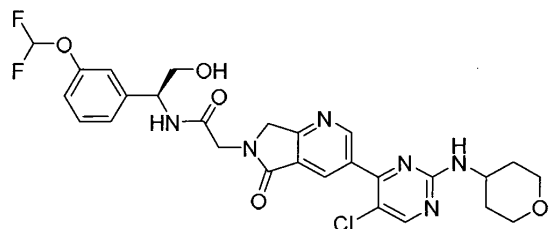
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 553$.

[4222]

실시예 642

[4223]

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드



[4224]

[4225] 실시예 95과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4226]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.43 – 7.33 (1H, m), 7.26 – 7.16 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.08 – 7.01 (1H, m), 4.98 (1H, t), 4.90 (1H, q), 4.64 (2H, s), 4.40 – 4.22 (2H, m), 3.99 – 3.80 (3H, m), 3.64 – 3.53 (2H, m), 3.39 – 3.34 (2H, m), 1.84 (2H, br d), 1.52 (2H, qd).

[4227]

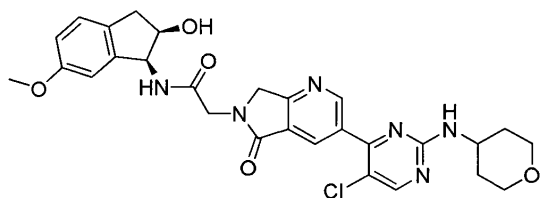
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589$.

[4228]

실시예 643

[4229]

2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일]아세트아미드



[4230]

[4231] 실시예 407과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

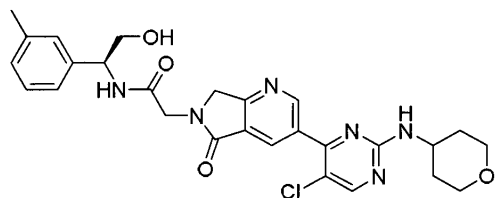
[4232]

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.11 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.81 – 6.75 (2H, m), 5.19 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 4.72 (2H, s), 4.47 – 4.40 (3H, m), 3.99 – 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.43 – 3.35 (2H, m), 2.98 (1H, dd), 2.74 (1H, d), 1.90 – 1.80 (2H, m), 1.60 – 1.47 (2H, m).

[4233] LCMS: $[M+H]^+ = 603$.

[4234] 실시예 644

[4235] 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4236]

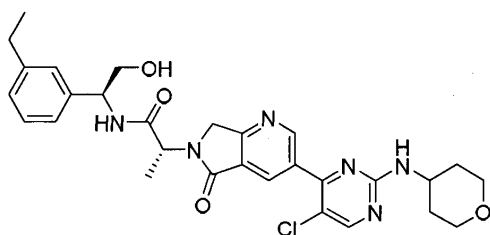
[4237] HATU (77 mg, 0.202 mmol)를 DMF (1.4 mL) 중 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)아세트산 (제조예 9, 68 mg, 0.135 mmol), (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드록로라이드 (27.8 mg, 0.148 mmol) 및 트리에틸아민 (56.3 μ l, 0.404 mmol)의 빙냉된 용액에 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (30 mL) 및 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 24 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 베이지색 고체 (58 mg)를 수득하였다. 생성물을 MeOH/DCM 중에 SCX (0.5 g)로 패킹된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (50 mg, 68.4%)을 베이지색 고체 (1458-13-5c)로서 수득하였다.

[4238] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.08 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 4.02 - 3.77 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.44 - 3.33 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.61 - 1.45 (2H, m).

[4239] LCMS: $[M+H]^+ = 537$.

[4240] 실시예 645

[4241] (2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-에틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4242]

[4243] TBTU (0.056 g, 0.176 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (R)-2-(3-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (제조예 416, 0.07 g, 0.168 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-에틸페닐)에탄올 히드록로라이드 (0.035 g, 0.176 mmol) 및 DIPEA (0.091 mL, 0.519 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. NH_4Cl 을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.046 g, 0.078 mmol, 46.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

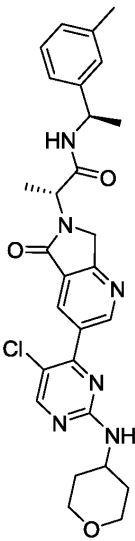
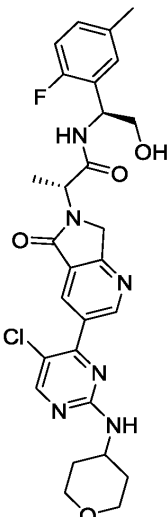
[4244] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.09 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (s (br), 1H), 8.41 (d, 1H), 7.71 (s (br), 1H),

7.22 (dd, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.18 (t, 3H).

[4245] LCMS: $[M+H]^+ = 565$.

[4246] 실시예 646-649

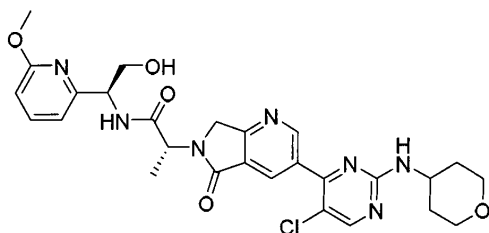
[4247] 실시예 645와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
646		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 3H), 4.96 (q, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.43 (d, 4H), 1.35 (d, 3H) (1개의 양성자는 관찰되지 않으며, 아마도 물 또는 DMSO 피크에 의해 중첩됨).	535
647		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[[옥산-4-일]아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 5.17 - 4.97 (m, 3H), 4.73 (q, 2H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.62 - 1.39 (m, 5H). LCMS: $[M+H]^+ = 569$.	569

[4248]

[4256] 실시예 651

[4257] (2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드



[4258]

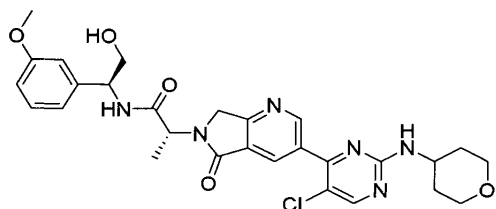
[4259] TBTU (67.6 mg, 0.211 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (R)-2-(3-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피콜로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)프로판산 (제조예 416, 80 mg, 0.191 mmol), (S)-2-아미노-2-(6-메톡시피리딘-2-일)에탄올, HCl (43.1 mg, 0.211 mmol) 및 트리에틸아민 (107 μ l, 0.766 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, KHSO₄ (1M, 10 mL), NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (56 mg, 50.5%)을 무색 유리로서 수득하였다.

[4260] ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 9.06 (1H, s), 8.50 - 8.44 (2H, m), 8.38 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dt), 4.86 (1H, t), 4.83 - 4.77 (1H, m), 4.74 (1H, d), 4.66 (1H, d), 3.95 - 3.80 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.74 - 3.67 (1H, m), 3.63 - 3.56 (1H, m), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.86 - 1.76 (2H, m), 1.55 - 1.43 (5H, m).

[4261] LCMS: [M+H]⁺ = 568.

[4262] 실시예 652

[4263] (2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[4264]

[4265] 1:1 EtOH:디옥산 (1 mL) 중 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피콜로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (0.08 g, 0.159 mmol), DIPEA (0.056 ml, 0.319 mmol) 및 옥산-4-아민 (0.025 ml, 0.239 mmol)의 혼합물을 질소 하에 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (12 g 칼럼, DCM 중 0 - 6% MeOH)에 의해 정제한 다음, 크로마토그래피 (12 g 칼럼, MeOH 중 5 - 10% EtOAc)에 의해 다시 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.033 g, 35.8%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[4266] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).

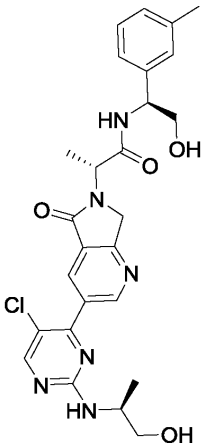
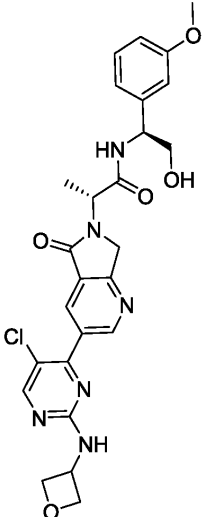
[4267] LCMS: $[M+H]^+ = 567$.

[4268] 실시예 653-657

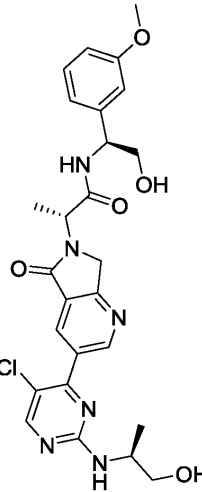
[4269] 실시예 652과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시 예	구조	명칭	^1H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] J ⁺
653		((2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.10 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).	551
654		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.11 (d, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 2H), 4.86 - 4.73 (m, 4H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H).	523

[4270]

655		(2R)-2-[3-(5-클로로-2- [(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노]피리미딘-4- 일]-5-옥소-5H,6H,7H- 피롤로[3,4-b]피리딘-6- 일]-N-[(1S)-2- 히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]프로판 아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.39 (s (br), 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.04 (td, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.15 (d, 3H) (1개의 양성자 물 피크에 의해 중첩됨).	525
656		(2R)-2-(3-{5-클로로-2- [(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-4- 일}-5-옥소-5H,6H,7H- 피롤로[3,4-b]피리딘-6- 일)-N-[(1S)-2- 히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]프로 판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.43 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).	539

[4271]

657		(2R)-2-[3-(5-클로로-2- [(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노]피리미딘-4- 일]-5-옥소-5H,6H,7H- 피롤로[3,4-b]피리딘-6- 일]-N-[(1S)-2- 히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]프로 판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.51 - 8.35 (m, 2H), 7.39 (s (br), 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 5.04 (td, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.87 - 4.61 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). 1개의 양성자 물 피크에 의해 중첩됨.	541

[4272]

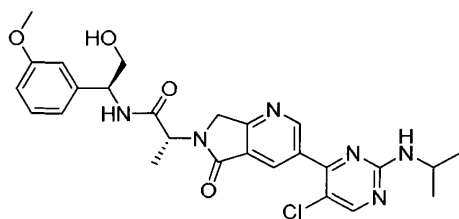
[4273]

실시예 658

[4274]

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-

[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[4275]

[4276]

1:1 EtOH:디옥산 (1 mL) 중 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (제조예 370, 0.08 g, 0.159 mmol), DIPEA (0.056 mL, 0.319 mmol) 및 프로판-2-아민 (0.041 mL, 0.478 mmol)의 혼합물을 밀봉된 바이오타지 마이크로웨이브 바이알 중에서 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, DCM 중 0 - 4% MeOH)에 의해 정제하여, 연화처리 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.01 g, 11.84%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[4277]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.11 (s (br), 1H), 8.56 (d, 1H), 8.48 (s (br), 1H), 8.42 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.18 (d, 6H).

[4278]

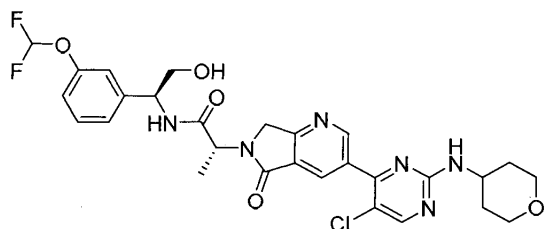
LCMS: [M+H]⁺ = 525.

[4279]

실시예 659

[4280]

(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4281]

[4282]

DIPEA (0.060 mL, 0.344 mmol)에 이어서 옥산-4-아민 (0.020 mL, 0.193 mmol)을 1,4-디옥산 (1.0 mL, 11.69 mmol) 중 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-((S)-1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드 (0.057 g, 0.093 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 혼합물을 90℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 4시간 후, 추가의 옥산-4-아민 (0.020 mL, 0.193 mmol), DIPEA (0.060 mL, 0.344 mmol) 및 EtOH (1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 2시간 동안 가열되도록 둔 다음, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0 - 100% (DCM 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16mg, 27.9%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[4283]

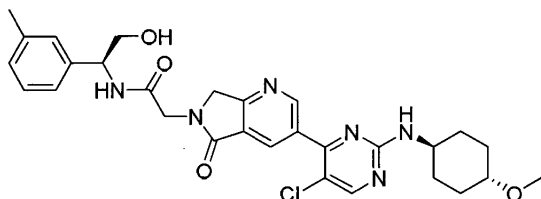
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.71 (1H, br. s), 7.44 - 7.32 (1H, m), 7.24 - 7.14 (2H, m), 7.11 (1H, t), 7.07 - 7.01 (1H, m), 5.03 (1H, q), 4.95 (1H, t), 4.86 (1H, q), 4.81 - 4.60 (2H, m), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.63 - 3.49 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.54 (2H, td), 1.47 (3H, d).

[4284]

LCMS: [M+H]⁺ = 603.

[4285] 실시예 660

[4286] 2-[3-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실)아미노]피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4287]

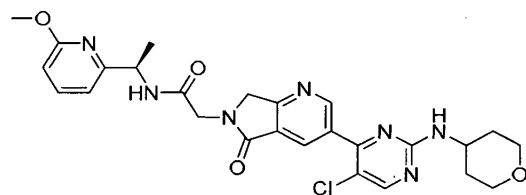
[4288] DIPEA (59.9 μ l, 0.343 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중 (S)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-(2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드 (80 mg, 0.137 mmol) 및 (1r,4r)-4-메톡시시클로헥산아민 (26.6 mg, 0.206 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (60 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 베이지색 고체를 수득하였다. 생성물을 MeOH 중 SCX (0.5 g)로 패키징된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (52 mg, 66.4%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[4289] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.09 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.48 (1H, s (br)), 8.40 (1H, d), 7.62 (1H, s (br)), 7.21 (1H, t), 7.15 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.03 (1H, m), 4.91 (1H, t), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.34 (1H, d), 4.29 (1H, d), 3.77 - 3.62 (1H, m), 3.61 - 3.50 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.17 - 3.05 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.10 - 1.84 (4H, m), 1.41 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.11 (2H, m).

[4290] LCMS: [M+H]⁺ = 565.

[4291] 실시예 661

[4292] 2-(3-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드



[4293]

[4294] 1:1 EtOH:디옥산 (1.5 mL) 중 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-(1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸)아세트아미드 (0.115 g, 0.243 mmol), DIPEA (0.085 mL, 0.486 mmol) 및 옥산-4-아민 (0.038 mL, 0.364 mmol)의 혼합물을 질소 하에 80℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, EtOAc로 희석한 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 조 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, DCM 중 0- 5% MOH)에 의해 정제하여, 연황색 및 Et₂O로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.085 g, 64.4%)을 연황색 고체 로서 수득하였다.

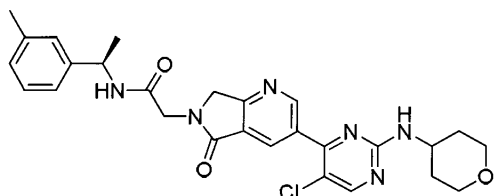
[4295] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.72 (s (br), 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.92 (dq, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.42 (d,

3H).

[4296] LCMS: $[M+H]^+ = 538$.

[4297] 실시예 5260

[4298] 2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4299]

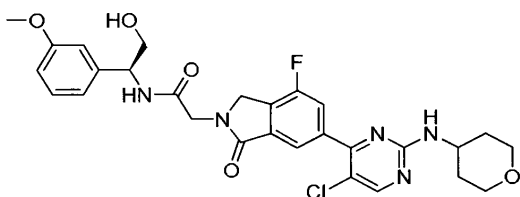
[4300] 옥산-4-아민 (108 mg, 1.063 mmol)을 디옥산 (2 ml) 중 불순물로서의 조 (R)-2-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-(1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드 (97 mg, 0.213 mmol) ((R)-2-(3-(2-((1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)-N-(1-(m-톨릴)에틸)아세트아미드를 함유)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 ml)과 1N HCl (50 ml) 사이에 분배하고, 유기 상을 수집하였다. DCM 용액을 수성 10% NaHCO₃ (50 ml)으로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 추출물을 농축시켜 유리를 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼 (100% EtOAc))에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축 건조시키고, 잔류물을 디에틸 에테르를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 63.2%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4301] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.10 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.26 - 6.90 (4H, m), 5.02 - 4.85 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.62 - 1.42 (2H, m), 1.37 (3H, d).

[4302] LCMS: $[M+H]^+ = 521$.

[4303] 실시예 663

[4304] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4305]

[4306] HATU (115 mg, 0.303 mmol)를 DMF (1.5 mL, 19.37 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (118 mg, 0.275 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-메톡시페닐)에탄올 히드록로라이드 (61.6 mg, 0.303 mmol) 및 트리에틸아민 (0.153 mL, 1.100 mmol)의 현탁액에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL) 및 1 M HCl (5 mL)로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 분리한 다음, EtOAc (10 mL)에 용해시키고, 건조 (MgSO₄)하고, 농축시켜 연황색 고체를 수득하였으며, 이를 EtOAc (15 mL)에 재용해시키고, 1 M HCl (2x15 mL), 염수 (2x15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고 중에 재용해시키고, 농축시켜 연황색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 MeOH 중 SCX (5 g)의 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척한 다음, 생성물을 MeOH 중 0.7 M 암모니아로 용리시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (49 mg, 30.0%)을 백색 분말로서 수득하였다.

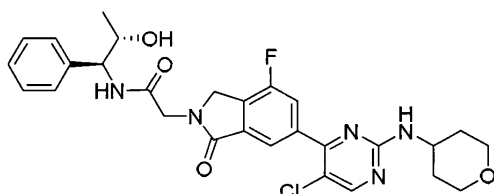
[4307] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.96 - 7.89 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 7.68 (1H,

br. s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.92 - 6.88 (2H, m), 6.85 - 6.79 (1H, m), 4.93 (1H, t), 4.89 - 4.83 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.33 (1H, d), 4.28 (1H, d), 3.98 - 3.82 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.62 - 3.53 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.47 (2H, m).

[4308] LCMS: $[M+H]^+ = 570$.

[4309] 실시예 664

[4310] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드



[4311]

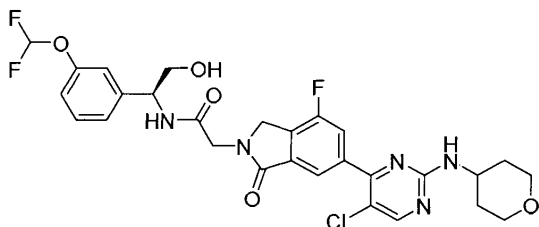
[4312] DIPEA (0.110 ml, 0.631 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.315 mmol)를 아세트니트릴 (2 ml, 0.214 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 16, 90 mg, 0.214 mmol), 및 (1S,2S)-1-아미노-1-페닐프로판-2-올 히드로클로라이드 (40.1 mg, 0.214 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 소량의 DCM에 용해시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 100% EtOAc)에 의해 정제하여 무색 고체 (75mg)를 수득하였다. 고체를 메탄올 (2 ml) 중에 용해시키고, 용액을 SCX로 패키징된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 1% 암모니아로 용리시켰다. 생성된 용액을 농축 건조시키고, 잔류 유리를 Et_2O (2 ml)로 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하여 표제 화합물 (53 mg, 44.2%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4313] ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 7.36 - 7.21 (5H, m), 4.83 (1H, d), 4.72 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, d), 3.99 - 3.80 (3H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.58 - 1.46 (2H, m), 1.00 (3H, d). (1개의 교환가능한 양성자는 관찰되지 않고, DMSO 또는 물 피크에 의해 중첩되었을 수 있음).

[4314] LCMS: $[M+H]^+ = 554$.

[4315] 실시예 665

[4316] 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시에틸]아세트아미드



[4317]

[4318] DIPEA (110 μ l, 0.631 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.315 mmol)를 아세트니트릴 (8.78 mg, 0.214 mmol) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 16, 90 mg, 0.214 mmol), 및 (S)-2-아미노-2-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에탄올 히드로클로라이드 (51.3 mg, 0.214 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 소량의 DCM에 용해시킨 다음, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, 100% EtOAc)에 의해 정제하여 무색 고체 (89 mg)를 수득하였다. 고체를 메탄올 (2 ml) 중에 용해시키고, 용액을 SCX로 패키징된 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 MeOH로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 1% 암모니아로 용리시켰다. 생성된 용액

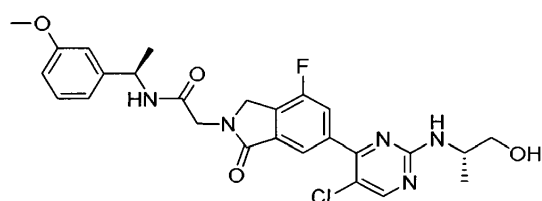
을 농축 건조시키고, 잔류 유리를 Et₂O (2 ml)로 연화처리하였다. 생성된 침전물을 여과하여 무색 고체 (60 mg)를 수득하였다. 고체를 DCM (30 ml) 중에 용해시키고, 용액을 1N HCl (20 ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축하여 건조시킨 다음, 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하여 표제 화합물 아세트아미드 (15 mg, 11.57%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[4319] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.68 (1H, s (br)), 7.45 - 6.97 (5H, m), 4.99 (1H, t), 4.96 - 4.80 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.42 - 4.20 (2H, m), 4.06 - 3.72 (3H, m), 3.41 - 3.47 (2H, m), 3.69 - 3.49 (2H, m), 1.93 - 1.72 (2H, m), 1.64 - 1.42 (2H, m).

[4320] LCMS: [M+H]⁺ = 606.

[4321] 실시예 666

[4322] 2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드



[4323]

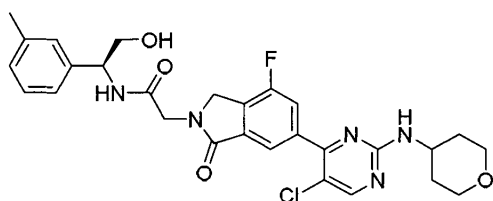
[4324] 실시예 102과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4325] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.24 (1H, t), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.83 - 6.76 (1H, m), 4.93 (1H, p), 4.73 - 4.61 (3H, m), 4.25 (2H, s), 4.00 - 3.90 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.32 - 3.26 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (3H, d).

[4326] LCMS: [M+H]⁺ = 528.

[4327] 실시예 667

[4328] 2-(6-{5-클로로-2-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아미노}피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드



[4329]

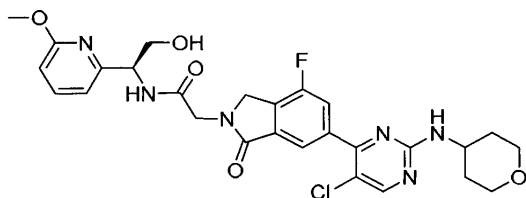
[4330] 실시예 583과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4331] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.47 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.17 - 7.08 (2H, m), 7.07 - 7.02 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.88 - 4.79 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.32 (1H, d), 4.26 (1H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.66 - 3.49 (2H, m), 3.38 (2H, d), 2.29 (3H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.58 - 1.46 (2H, m).

[4332] LCMS: [M+H]⁺ = 554.

[4333] 실시예 668

[4334] 2-(6-{5-클로로-2-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아미노}피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]아세트아미드



[4335]

[4336]

TBTU (47.8 mg, 0.149 mmol)를 DMF (1 mL) 중 2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트산 (제조예 16, 44 mg, 0.099 mmol), (S)-2-아미노-2-(6-메톡시피리딘-2-일)에탄올 히드로클로라이드 (22.36 mg, 0.109 mmol) 및 트리에틸아민 (55.4 μ l, 0.397 mmol)의 빙냉된 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (30 mL), NH_4Cl (30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-6% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (39 mg, 68.1%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4337]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.58 - 8.40 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.75 - 7.59 (2H, m), 7.03 - 6.88 (1H, m), 6.68 (1H, d), 4.95 - 4.81 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.00 - 3.85 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 - 3.73 (1H, m), 3.72 - 3.63 (1H, m), 3.42 - 3.36 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.60 - 1.45 (2H, m).

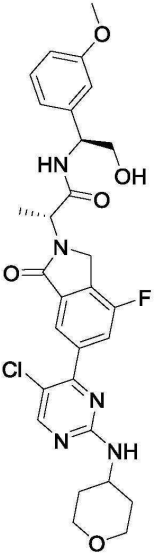
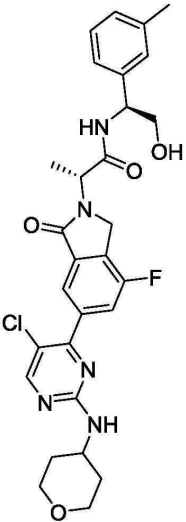
[4338]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$.

[4339]

실시예 669-670

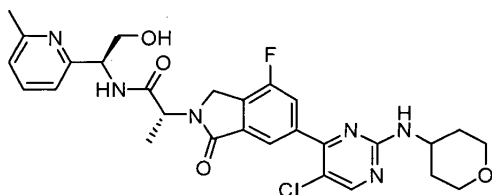
[4340] 실시예 668과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다

실시 예	구조	명칭	¹ H NMR (400 MHz)	MS: [M+H] ⁺
669		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.58 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.84 (2H, m), 6.81 (1H, ddd), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.87 - 4.67 (3H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.61 - 3.49 (2H, m), 3.41 - 3.36 (2H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.54 (2H, tt), 1.46 (3H, d).	584
670		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.68 (1H, br. s), 7.21 (1H, t), 7.12 - 7.01 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.86 - 4.67 (3H, m), 4.01 - 3.81 (3H, m), 3.59 - 3.49 (2H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.45 (3H, d).	568

[4341]

[4342] 실시예 671

[4343] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드



[4344]

[4345] 실시예 668과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (배리안, 산성, 15-35%, 10분 실행)에 의해 정제한 다음, 동결건조하였다.

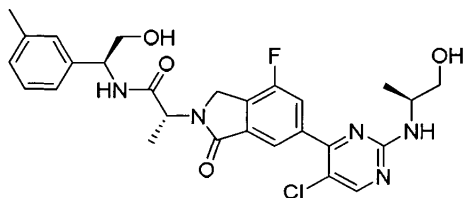
[4346] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.48 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, dd), 7.72 - 7.63 (2H,

m), 7.13 (2H, dd), 5.03 (1H, q), 4.93 - 4.69 (4H, m), 3.97 - 3.85 (3H, m), 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.67 - 3.57 (1H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.85 (2H, br. d), 1.57 - 1.47 (5H, m).

[4347] LCMS: $[M+H]^+ = 569$.

[4348] 실시예 672

[4349] (2R)-2-[6-(5-클로로-2-((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아מיד



[4350]

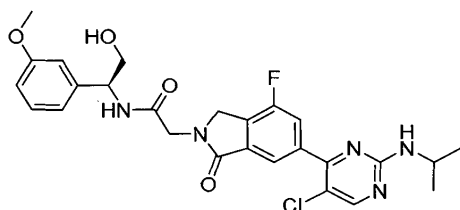
[4351] DMF (2 ml) 중 (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올, HCl (32 mg, 0.171 mmol), (R)-2-(6-(5-클로로-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (91 mg, 0.140 mmol) 및 트리에틸아민 (78 μ l, 0.561 mmol)의 교반 용액을 TBTU (50 mg, 0.156 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 ml)로 희석하고, 1M KHSO₄ (5 ml), NaHCO₃ (5 ml), 염수 (2x 5 ml), 물 (4x 5 ml)로 연속적으로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 12 g 그레이스레졸브 실리카 카트리지 상에서 정제하고, 용리액으로서 에틸 아세테이트 중 에탄올 0 내지 5%의 구배에 의해 정제하여 무색 유리를 수득하였으며, 이를 추가로 역상 정제용 HPLC (워터스 X선택트 CSH C18 OBD, 130Å, 5 μ m, 19 mm X 50 mm 칼럼, 용리액으로서 28 ml/분에서 둘 다 0.1% 포름산을 갖는 물 중 아세트니트릴 20 내지 50%의 구배를 사용함)에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 합하고, 농축시켜 대부분의 아세트니트릴을 제거하였다. 잔류물을 동결건조하여 표제 화합물 (21 mg, 27.4%)을 솜털모양의 백색 고체로서 수득하였다.

[4352] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.97 - 7.88 (1H, m), 7.83 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.13 - 7.00 (3H, m), 4.98 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.85 - 4.76 (2H, m), 4.74 - 4.67 (2H, m), 4.05 - 3.90 (1H, m), 3.59 - 3.41 (3H, m), 2.29 (3H, s), 1.44 (3H, d), 1.13 (3H, d). (1개의 양성자는 관찰되지 않고, 물 피크에 의해 중첩됨).

[4353] LCMS: $[M+H]^+ = 542$.

[4354] 실시예 673

[4355] 2-(6-(5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아מיד



[4356]

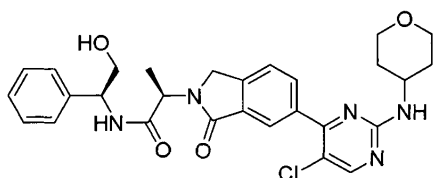
[4357] 디옥산 (2 mL) 중 (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)옥시)-5-클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아מיד (62 mg, 0.102 mmol), 이소프로필아민 (0.018 ml, 0.205 mmol) 및 DIPEA (0.054 ml, 0.307 mmol)의 용액을 마이크로웨이브 바이알에서 밀봉하고, 85°C (조)에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 개별적인 실험 (37 mg 규모)으로부터의 반응 혼합물과 합하고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석시키고, 물 (10 ml)에 이어서 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 24 g 칼럼, EtOAc 중 EtOH 0에서 5%까지)에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 44.5%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[4358] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.54 (1H, d), 8.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.23 (1H, t), 6.92 - 6.85 (2H, m), 6.84 - 6.77 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.89 - 4.79 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.37 - 4.23 (2H, m), 4.08 - 3.95 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.64 - 3.48 (2H, m), 1.16 (6H, d).

[4359] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528$.

[4360] 실시예 674

[4361] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]프로판아미드



[4362]

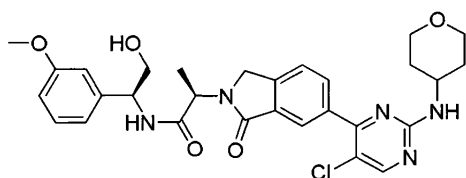
[4363] 실시예 406과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4364] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.59 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.84 (td, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H).

[4365] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

[4366] 실시예 675

[4367] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[4368]

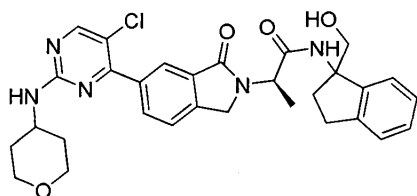
[4369] 실시예 451과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4370] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.03 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, br. s), 7.27 - 7.20 (1H, m), 6.90 - 6.86 (2H, m), 6.85 - 6.76 (1H, m), 5.01 (1H, q), 4.89 (1H, t), 4.84 - 4.80 (1H, m), 4.77 (1H, d), 4.60 (1H, d), 3.99 - 3.83 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.57 - 3.52 (2H, m), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.88 - 1.80 (2H, m), 1.59 - 1.48 (2H, m), 1.45 (3H, d).

[4371] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

[4372] 실시예 676

[4373] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(히드록시메틸)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판아미드



[4374]

[4375]

실시예 95과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4376]

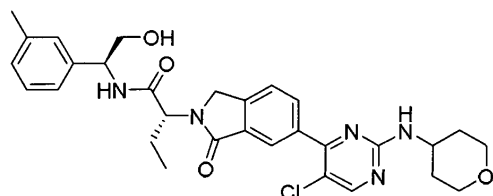
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.99 – 7.88 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 4H), 5.05 – 4.91 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.58 (dd, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 3H), 3.61 (dt, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 3H).

[4377]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562$.

[4378]

실시예 677
(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]부탄아미드



[4379]

[4380]

실시예 406과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4381]

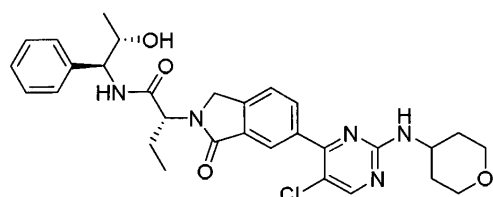
^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.69 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.12 – 7.07 (2H, m), 7.04 (1H, d), 4.90 – 4.81 (3H, m), 4.78 (1H, dt), 4.54 (1H, d), 3.97 – 3.82 (3H, m), 3.52 (2H, dd), 3.41 – 3.35 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.96 – 1.88 (1H, m), 1.88 – 1.80 (2H, m), 1.78 – 1.68 (1H, m), 1.58 – 1.46 (2H, m), 0.80 (3H, t).

[4382]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564$.

[4383]

실시예 678 ((2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]부탄아미드



[4384]

[4385]

실시예 406과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4386]

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.62 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.34 – 7.28 (4H, m), 7.24 – 7.19 (1H, m), 4.95 (1H, dd), 4.85 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.67 (1H, dd), 4.54 (1H, d), 3.97 – 3.80 (4H, m), 3.41 – 3.36 (2H, m), 1.95 – 1.81 (3H, m), 1.77 – 1.67 (1H, m), 1.58 – 1.47 (2H, m), 0.93 (3H, d), 0.80 (3H, t).

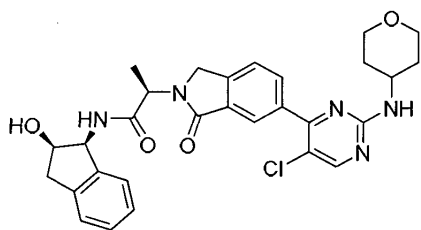
[4387]

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564$.

[4388]

실시예 679

[4389] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2R)-2-히드록시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일]프로판아미드



[4390]

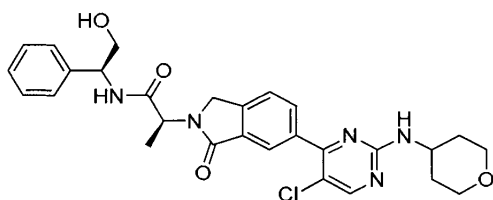
[4391] 실시예 95과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 추가로 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하였다.

[4392] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 4H), 5.19 (dd, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.45 - 3.28 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.79 (d, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 2H).

[4393] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548$.

[4394] 실시예 680

[4395] (2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]프로판아미드



[4396]

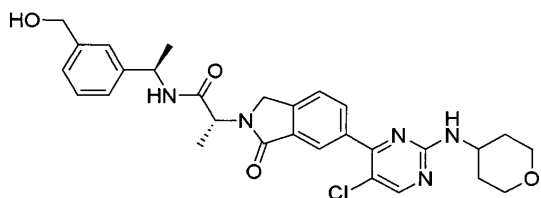
[4397] DIPEA (0.075 ml, 0.427 mmol) 및 HATU (121 mg, 0.318 mmol)를 DCM (2ml, 0.216 mmol) 중 (S)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (90 mg, 0.216 mmol), 및 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올 (29.6 mg, 0.216 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 MeCN (2ml)으로 처리하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (SiO_2 , 12g 칼럼, EtOAc 중 MeCN 0-10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 78%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4398] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.5 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, ^1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (s (br), ^1H), 7.3-7.18 (m, 5H), 4.98 (q, ^1H), 4.89 (t, ^1H), 4.83 (q, ^1H), 4.63 (q, 2H), 4-3.8 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.56-1.5 (m, 5H).

[4399] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534$.

[4400] 실시예 681

[4401] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(히드록시메틸)페닐]에틸]프로판아미드



[4402]

[4403]

DIPEA (0.079 ml, 0.452 mmol) 및 HATU (127 mg, 0.333 mmol)를 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산의 교반 용액에 첨가하였다. 아세트니트릴 (5 ml, 0.226 mmol) 및 생성된 용액 중 TFA (120 mg, 0.226 mmol), 및 (R)-(3-(1-아미노에틸)페닐)메탄올 (68.4 mg, 0.452 mmol)을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 소량의 DCM 중에 용해시킨 다음, 크로마토그래피 (SiO₂, 4g 칼럼, 100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시켜 무색 고체 (107 mg)를 수득하였으며, 이를 MeOH 중에 용해시키고 SCX로 패킹한 칼럼에 로딩하였다. SCX를 시험 종이가 더 이상 산성을 나타내지 않을 때까지 메탄올로 세척한 다음, 생성물을 메탄올 중 1% 암모니아로 용리시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 농축 건조시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (1 ml)로 연화처리하여 표제 화합물 (60mg, 0.106 mmol, 46.8% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[4404]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (d, 3H).

[4405]

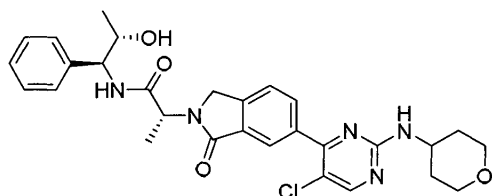
LCMS: [M+H]⁺ = 550.

[4406]

실시예 682

[4407]

(2R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드



[4408]

[4409]

실시예 539과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4410]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.49 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.00 - 7.95 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.37 - 7.19 (5H, m), 5.07 (1H, q), 4.78 (1H, d), 4.69 (1H, m), 4.61 (1H, d), 3.99 - 3.80 (4H, m), 3.35 (2H, m + 물) 1.92 - 1.78 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.96 (3H, d) (주: 교환가능한 OH 신호는 관찰되지 않고, 물 또는 DMSO 피크에 의해 중첩되었을 수 있음).

[4411]

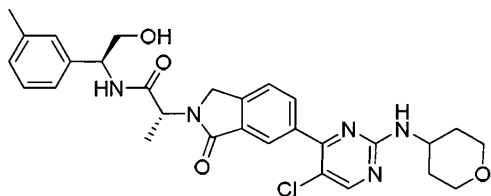
LCMS: [M+H]⁺ = 550.

[4412]

실시예 683

[4413]

(2R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드



[4414]

[4415]

방법 A: 건조 디옥산 (3 ml) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(m-톨릴)에틸)프로판아미드 (200mg, 0.330 mmol), 옥산-4-아민 (50.0 mg, 0.494 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (144 μ l, 0.824 mmol)의 혼합물을 교반하고, 85℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1M HCl (50 ml)과 디클로로메탄 (100 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고, NaHCO₃ (25 ml)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축하여 건조시켰다. 잔류 오일을 크로마토그래피 (SiO₂, 4g 칼럼 (100% EtOAc))에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 발포체 (95 mg)를 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르 (15 ml)로 연화처리 시 표제 화합물 (75 mg, 41.4%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4416]

방법 B: 트리에틸아민 (2.060 mL, 14.78 mmol)을 DMF (15 mL, 194 mmol) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (1.54 g, 3.69 mmol) 및 (S)-2-아미노-2-(m-톨릴)에탄올 히드로클로라이드 (0.763 g, 4.06 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 15 분 후, TBTU (1.305 g, 4.06 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (30 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NH₄Cl (100 mL), NaHCO₃ (100 mL), 염수 (2x100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 칼럼, DCM 중 0-7% MeOH)에 의해 정제하여 생성물을 무색 검으로서 수득하였다. 검을 디에틸 에테르 (100 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (1.409 g, 68.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4417]

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.08 - 8.02 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.13 - 6.96 (3H, m), 5.01 (1H, q), 4.93 - 4.84 (1H, m), 4.83 - 4.72 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.01 - 3.80 (3H, m), 3.59 - 3.50 (2H, m), 3.43 - 3.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.43 (3H, d).

[4418]

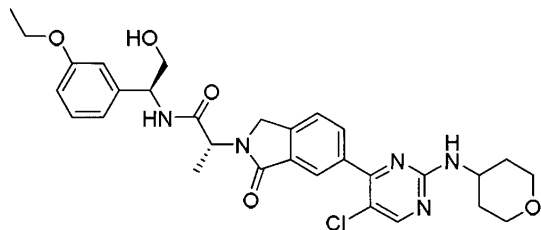
LCMS: [M+H]⁺ = 550.

[4419]

실시예 684

[4420]

(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4421]

[4422]

실시예 592과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

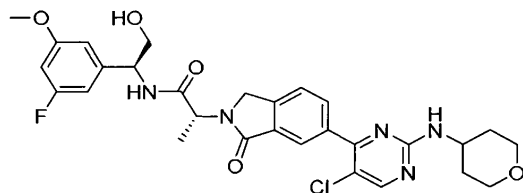
[4423]

¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.57 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.25 - 7.16 (1H, m), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.81 - 6.74 (1H, m), 5.05 - 4.85 (2H, m), 4.85 - 4.71 (2H, m), 4.59 (1H, d), 4.07 - 3.80 (5H, m), 3.60 - 3.48 (2H, m), 3.43 - 3.36 (2H, m), 1.91 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.37 (5H, m), 1.32 (3H, t).

[4424] LCMS: $[M+H]^+ = 580$.

[4425] 실시예 685

[4426] (2R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4427]

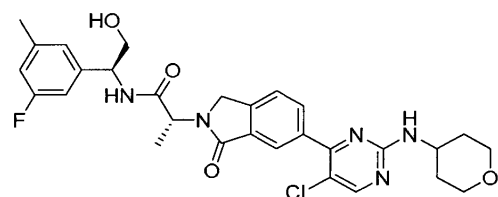
[4428] DMF (1 ml) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (70 mg, 0.168 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에탄올, HCl (41 mg, 0.185 mmol) 및 트리에틸아민 (0.094 ml, 0.672 mmol)의 교반 용액을 TBTU (65 mg, 0.202 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 1M KHSO₄ (10 ml), NaHCO₃ (10 ml), 염수 (2x 10 ml)에 이어서 물 (4x 10 ml)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, EtOAc 중 0- 5% EtOOH)에 의해 정제하여 유리를 수득하였으며, 이를 에테르 (2 ml)로 연화처리하여 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르 (2x 1 ml)로 세척하고, 진공 하에 50℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (64.3 mg, 64.3%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4429] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.56 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.07 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.76 - 6.64 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 - 4.70 (2H, m), 4.60 (1H, d), 4.00 - 3.80 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.60 - 3.47 (2H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.59 - 1.39 (5H, m).).

[4430] LCMS: $[M+H]^+ = 584$.

[4431] 실시예 686

[4432] (2R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4433]

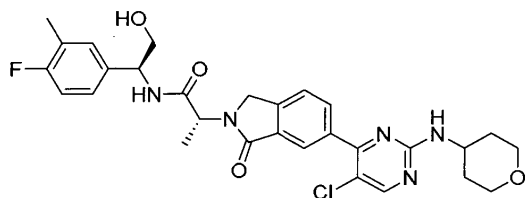
[4434] 실시예 685와 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4435] ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.06 - 8.01 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 6.99 - 6.84 (3H, m), 4.99 (1H, q), 4.91 (1H, t), 4.86 - 4.74 (1H, m), 4.72 (1H, s), 4.60 (1H, d), 4.00 - 3.79 (3H, m), 3.60 - 3.46 (2H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.35 - 2.24 (3H, m), 1.84 (2H, d), 1.61 - 1.37 (5H, m).

[4436] LCMS: $[M+H]^+ = 568$.

[4437] 실시예 687

[4438] (2R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4439]

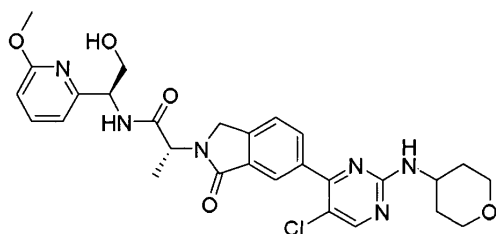
[4440] 실시예 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4441] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.83 - 4.53 (m, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.52 (qd, 2H), 1.42 (d, 3H).

[4442] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568$.

[4443] 실시예 688

[4444] (2R)-2-(6-((5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드



[4445]

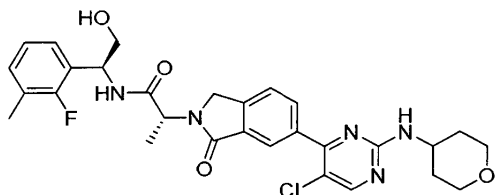
[4446] TBTU (0.057 g, 0.176 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (0.07 g, 0.168 mmol), (S)-2-아미노-2-(6-메톡시피리딘-2-일)에탄올 히드록로라이드 (0.036 g, 0.176 mmol) 및 DIPEA (0.062 mL, 0.353 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. DIPEA (0.032 mL, 0.185 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. NH_4Cl 을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 무색 유리 (64mg)를 수득하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, EtOAc 중 MeOH 0-2%)로 다시 정제한 다음, 정제용 HPLC (배리안, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 물 중 MeCN 20-50%)로 다시 정제하였다. 분획을 합하고, 진공 하에 작은 부피로 감소시켰다. 잔류물을 EtOAc와 NaHCO_3 사이에 분배하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.028 g, 28.8%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4447] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (s (br), 1H), 6.98 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.13 (td, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.90 - 4.87 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.55 (d, 3H).

[4448] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 567$.

[4449] 실시예 689

[4450] (2R)-2-(6-((5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-3-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4451]

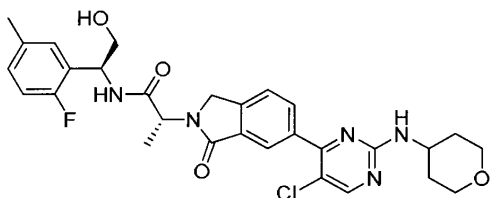
[4452] 실시예 685과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4453] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.64 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.23 - 7.11 (2H, m), 7.06 (1H, t), 5.18 - 5.06 (1H, m), 5.06 - 4.94 (2H, m), 4.80 - 4.52 (2H, m), 3.98 - 3.80 (3H, m), 3.59 - 3.45 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 2.22 (3H, d), 1.84 (2H, d), 1.60 - 1.46 (2H, m), 1.41 (3H, d).

[4454] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568$.

[4455] 실시예 690

[4456] (2R)-2-(6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indole-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-2-yl)-N-((1S)-1-(2-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)propanamide



[4457]

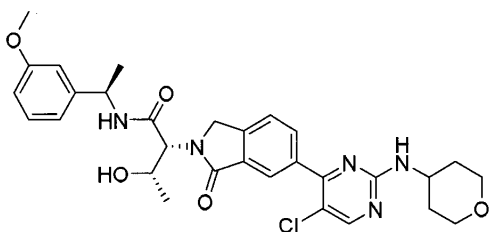
[4458] 실시예 590과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4459] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 5.09 (q, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 2H), 4.81 - 4.54 (m, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.39 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (d, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (d, 3H).

[4460] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568$.

[4461] 실시예 691

[4462] (2R,3S)-2-(6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indole-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-2-yl)-3-hydroxy-N-((1R)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)butanamide



[4463]

[4464] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 (2R,3S)-2-(6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxyethyl)amino)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-indole-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-2-yl)-3-hydroxy-N-((1R)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl)butanamide (150 mg, 0.239 mmol), 옥산-4-아민 (49.4 μl , 0.477 mmol) 및 DIPEA (108 μl , 0.621 mmol)의 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (10 mL)로 희석하고, KHSO_4 (1M, 10 mL), NaHCO_3 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 이소-헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (58

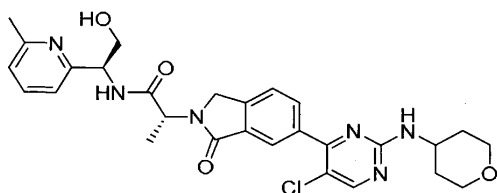
mg, 40.6%)을 무색 유리로서 수득하였다.

[4465] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.88 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.07 - 8.03 (1H, m), 7.97 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 6.95 - 6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd), 5.03 (1H, d), 4.96 - 4.84 (2H, m), 4.77 - 4.69 (2H, m), 4.14 (1H, q), 3.97 - 3.83 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.42 - 3.35 (2H, m), 1.89 - 1.81 (2H, m), 1.60 - 1.49 (2H, m), 1.34 (3H, d), 1.03 (3H, d).

[4466] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580$.

[4467] 실시예 692

[4468] (2R)-2-(6-{(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드



[4469]

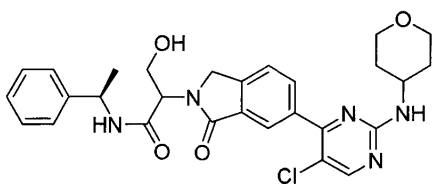
[4470] TBTU (0.065 g, 0.202 mmol)를 DMF (1 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (0.08 g, 0.192 mmol), ((S)-2-아미노-2-(6-메틸피리딘-2-일)에탄올 디히드로클로라이드 (0.045 g, 0.202 mmol) 및 DIPEA (0.134 mL, 0.768 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. NH_4Cl 을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 실리카에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO_2 , 12 g 칼럼, DCM:MeOH 구배 100%-95%)에 의해 정제하여 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)프로판아미드를 백색 고체 (32 mg)를 수득하였다. 생성물을 정제용 HPLC (워터스, 산성 (0.1% 포름산), 산성, 워터스 X-셀렉트 정제용-C18, 5 μm , 19x50 mm 칼럼, 물 중 MeCN 10-40%)로 다시 정제하였다. 분획을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 및 NaHCO_3 으로 희석하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜, 연화처리 및 Et_2O 로부터 증발시킨 후에 표제 화합물 (0.032 g, 30.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4471] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.52 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s (br), 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 3H), 7.13 (dd, 2H), 5.05 (td, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (d, 3H).

[4472] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551$.

[4473] 실시예 693

[4474] 2-(6-{(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-페닐에틸]프로판아미드



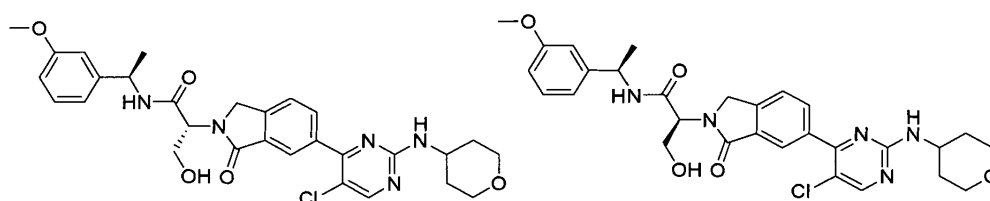
[4475]

[4476] 실시예 120과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 이 경우에, 생성물을 정제용 HPLC (산성)에 의해 정제하였다. 생성물을 부분입체이성질체의 3:2 혼합물로서 수득하였다.

[4477] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.33 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.00 (1H, m), 7.58 (0.6H, d), 7.51 (0.4H, d), 7.36 - 7.28 (2H, m), 7.16 - 7.09 (2.6H, m), 7.04 (0.4H, d), 5.23 (1H, d), 5.05 (1H, p), 4.93 (0.4H, t), 4.90 (0.6H, t), 4.84 - 4.66 (1.6H, m), 4.42 (0.4H, d), 4.29 - 4.18 (1H, m), 4.11 - 3.95 (4H, m), 3.77 (1H, bs), 3.54 (2H, td), 2.04 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.47 (1H, d), 1.43 (2H, d). (교환가능한 OH는 관찰되지 않음).

[4478] LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

[4479] 실시예 694 및 695: (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드 및 (2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드



[4480]

[4481] 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(6-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)프로판아미드 (제조예 413, 260 mg, 0.382 mmol)를 TFA (2 ml)에 녹이고, 2분 동안 정치되도록 하고, 증발시켰다. 잔류물을 NaHCO_3 (10 ml)으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 (3x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 ml)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 증발시켜 점성 황색 오일을 수득하였다. 크로마토그래피 (SiO_2 , 12g 칼럼, 이소헥산 중 50-100% EtOAc)에 의해 정제하여 (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드 (55 mg, 25.4%) (A) 및 (2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-3-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드 (19 mg, 8.78%) (B)를 백색 분말로서 수득하였다.

[4482] A:

[4483] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s (br), 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (ddd, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

[4484] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

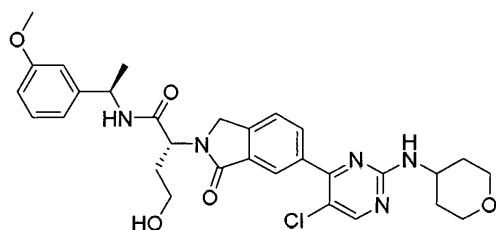
[4485] B:

[4486] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s (br), 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (ddd, 1H), 5.13 (s (br), 1H), 4.96 - 4.83 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

[4487] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566$.

[4488] 실시예 696

[4489] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-4-히드록시-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드



[4490]

[4491]

1,4-디옥산 (2.0 mL, 23.38 mmol) 중 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-4-히드록시-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)부탄아미드 (제조예 403, 0.023 g, 0.043 mmol), 옥산-4-아민 (0.010 mL, 0.097 mmol) 및 DIPEA (0.020 mL, 0.115 mmol)의 혼합물을 90℃로 밤새 가열하였다. 16.5시간 후, 추가의 옥산-4-아민 (0.010 mL, 0.097 mmol) 및 DIPEA (0.020 mL, 0.115 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃로 41시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, EtOAc (30 mL)와 NH₄Cl (20 mL) 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 유기 분획을 NH₄Cl (20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (3 x 20 mL)로 세척한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (26 mg)을 얻었다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 4 g 칼럼, DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 부탄아미드 (0.015 g, 58.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[4492]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.03 (1H, t), 7.97 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.62 (1H, br. s), 7.24 (1H, t), 6.91 - 6.87 (2H, m), 6.80 (1H, ddd), 4.99 (1H, dd), 4.88 (1H, p), 4.81 (1H, d), 4.65 - 4.51 (2H, m), 3.90 (3H, dd), 3.96 - 3.85 (3H, m), 3.44 - 3.34 (4H, m), 2.06 (1H, dq), 2.01 - 1.88 (1H, m), 1.85 (2H, br. d), 1.53 (2H, qd), 1.34 (3H, d).

[4493]

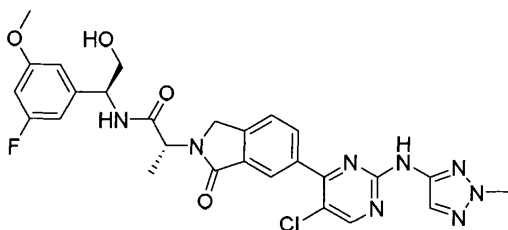
LCMS: [M+H]⁺ = 580.

[4494]

실시예 697

[4495]

(2R)-2-(6-(5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드



[4496]

[4497]

방법 A:

[4498]

건조 DMF (5 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (제조예 417, 2.2 g, 4.78 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에탄올 히드로클로라이드 (1.167 g, 5.26 mmol) 및 DIPEA (2.76 mL, 15.79 mmol)의 교반 용액을 TBTU (1.997 g, 6.22 mmol)로 처리하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 생성된 황색 용액을 DCM ((200 mL)과 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고 10% 수성 NaHCO₃ (100mL), 1M HCl (100mL) 및 물 (2 x 100mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g 칼럼, 헵탄 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 이어서, 생성물을 디에틸 에테르 / 헵탄으로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과한 다음, 데시케이터에서 56℃에서 밤새 건조시켰다. 고체를 DCM, 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴의 혼합물중에 용해시키고, 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, 진공 하에 60℃에서 건조시켜 표제 화합물 (2.2 g, 79%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[4499]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (dd,

1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).

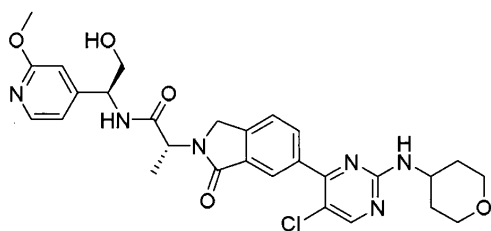
[4500] LCMS: $[M+H]^+ = 581$.

[4501] 절차 B:

[4502] (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (제조예 349) (185 mg, 0.525 mmol), 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-아민 히드로클로라이드 (85 mg, 0.630 mmol) 및 탄산세슘의 혼합물 (455 mg, 1.397 mmol)을 건조 DMF 중에 현탁시키고, 현탁액을 질소의 스트림을 5분 동안 버블링시켜 탈기하였다. t-BuBrettPhos 알릴 (Pd-175) (24.62 mg, 0.032 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 방사선 하에 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DIPEA (0.212 ml, 1.211 mmol) 및 (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에탄올 히드로클로라이드 (163 mg, 0.734 mmol)로 처리하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, TBUTU (177 mg, 0.551 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 DCM (50 ml)으로 희석하고, 혼합물을 2M NaHCO₃ (20 ml), 10% 수성 시트르산 (20 ml) 및 물 (20 ml)로 세척하였다. 유기 상을 수집하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 12 g 칼럼, 이소헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg, 25.8%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[4503] 실시예 698

[4504] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드



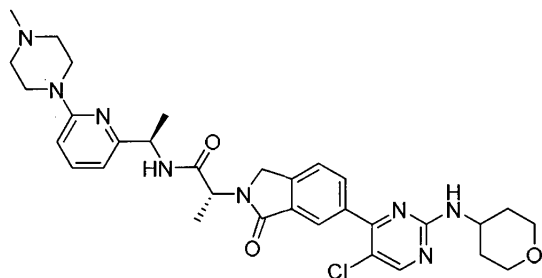
[4505]

[4506] TBUTU (0.095 g, 0.29 mmol)를 DCM (1.9 mL) 중 (2S)-2-아미노-2-(2-메톡시피리딘-4-일)에탄올 HCl (0.047 g, 0.23 mmol), (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산 (제조예 99, 0.080 g, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.0101 mL, 0.58 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc (x3)로 추출함으로써 켄칭하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지 (EtOAc/0-15%MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다.

[4507] ¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.67-8.51 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.12-8.03 (2H, m), 7.73 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 5.11 (1H, q), 4.98-4.91 (1H, m), 4.85 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.11-4.03 (1H, m), 4.02-3.96 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.84-3.72 (2H, m), 3.55 (2H, td), 2.02 (3H, d), 1.72-1.55 (5H, m). $[M+H]^+ = 567$.

[4508] 실시예 699

[4509] (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드



[4510]

[4511]

실시예 2와 유사한 절차를 사용하여, (1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에탄-1-아민 (제조예 418) 및 (2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판산 (제조예 99)으로부터 제조하였다.

[4512]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.98 (1H, q), 4.84-4.70 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.99-3.83 (3H, m), 3.46 (4H, t), 2.39-2.33 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.85 (2H, d), 1.61-1.43 (5H, m), 1.34 (3H, d)..

[4513]

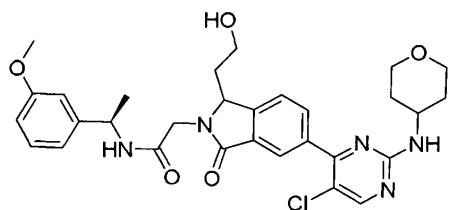
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 619$.

[4514]

실시예 700

[4515]

2-(5-(5-클로로-2-((옥산-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-(2-히드록시에틸)-3-옥소이소인돌린-2-일)-N-((R)-1-(3-메톡시페닐)에틸)아세트아미드



[4516]

[4517]

실시예 601과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[4518]

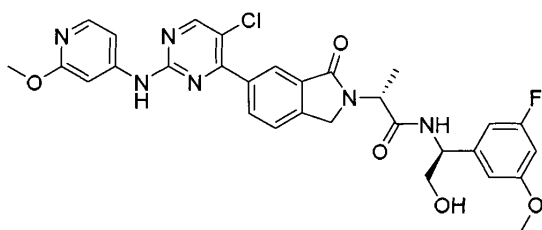
LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 580$ (또한 제조예 338을 참조).

[4519]

실시예 701

[4520]

(R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)프로판아미드



[4521]

[4522]

절차 A:

[4523]

TBTU (3.19 g, 9.95 mmol)를 무수 DMF (30 mL) 중 (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (3.4 g, 7.65 mmol), (S)-2-아미노-2-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에탄올 히드록로라이드 (2.035 g, 9.18 mmol), 및 DIPEA (4.14 mL, 23.72 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 크림색 침전물이 형성될 때까지 교반하였다. 생성된 현탁액을 물 (100 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 오븐에

서 반건조시켜 크림색 고체를 수득하였다. 고체를 EtOAc에 녹이고, 혼합물을 NaHCO₃ (200 mL)으로 세척하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켜 연황색 발포체를 수득하였으며, 이를 진공 오븐에서 50℃에서 밤새 건조시켰다. 고체를 Et₂O로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 담갈색 고체를 수득하였으며, 이를 데시케이터에서 45℃에서 밤새 건조시켜 담갈색 고체 4.5g (93%)를 수득하였다. 동일한 절차에 따라 제조된 제2 배치 (3g)를 합하고, 혼합물을 EtOAc (600 mL)에 녹이고, 염수 (4 x 200 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 45℃에서 증발시켜 고체 (7.75 g)를 수득하였다. 고체를 Et₂O (200 mL)로 연화처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, 과량의 Et₂O로 세척하고, 방치하여 감압 하에 건조시켜 습윤 고체를 수득하였으며, 이를 추가로 데시케이터에서 45℃에서 밤새 건조시켰다. 이어서, 생성물을 MeCN (3 x 50 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 고체를 데시케이터에서 45℃에서 방치하여 건조시켜 표제 화합물 (6.55g, 82%)을 수득하였다.

[4524] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 3H), 5.01 (q, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 1.46 (d, 3H).

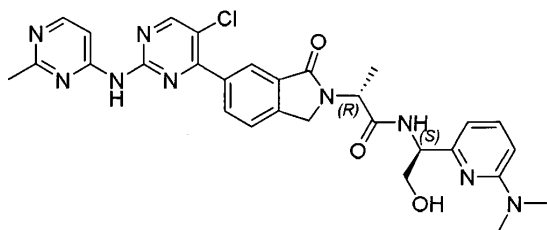
[4525] LCMS: [M+H]⁺ = 607.

[4526] 절차 B:

[4527] Pd(PPh₃)₄ (48.9 mg, 0.042 mmol)를 1,4-디옥산 (5 mL, 58.5 mmol) 중 (R)-N-((S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로판아미드 (422 mg, 0.847 mmol), 4,5-디클로로-N-(2-메톡시피리딘-4-일)피리미딘-2-아민 (270 mg, 0.847 mmol) 및 2M Na₂CO₃ (0.847 mL, 1.693 mmol)의 탈기된 (3 x 질소를 사용함) 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 추가로 탈기한 다음, 질소 하에 85℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 물 (30 mL)로 희석하였다. 조 생성물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 1: 1 물: 염수 (40 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과한 다음, 진공 하에 농축시켜 갈색 발포체 (505 mg)를 수득하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, 이소-헥산 중 10 - 100% EtOAc)에 의해 정제하여 연황색 고체 (195 mg)를 수득하였다. 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 4% MeOH)에 의해 다시 정제한 다음, 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0-100% THF)에 의해 다시 정제하여 백색 고체 (39 mg)를 수득하였다. 혼합된 분획을 추가로 크로마토그래피 (RP 플래쉬 C18, MeCN 중 0.1% 포름산: 물 중 0.1% 포름산의 10-80% 용액)에 의해 정제하여 연갈색 고체를 수득하였다. 배치를 합하고, 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 50% (DCM 중 10% MeOH))에 의해 다시 정제하여 표제 화합물 (72 mg, 13.59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[4528] 실시예 702

[4529] (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드.



[4530]

[4531] 절차 A:

[4532] DMF (109 mL)를 (R)-2-(6-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)프로판산 (4.4 g, 10.87 mmol), 2-메틸피리미딘-4-아민 (1.542 g, 14.13 mmol) 및 탄산세슘 (7.44 g, 22.83 mmol)을 함유하는 500 mL 둥근 바

닥 플라스크에 첨가하였다. 계를 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전하고, 75℃로 가열하고, 10분 동안 교반하였다. XantPhos 알틸 (Pd-177) (0.414 g, 0.543 mmol)을 첨가하고, 계를 배기시키고, 질소 (x 3)로 재충전하였다. 혼합물을 75℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DMF (27 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)에탄올 (2.257 g, 11.96 mmol)을 첨가한 다음, N-메틸모르폴린 (5.38 mL, 48.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키고, TBTU (5.76 g, 17.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O (350 mL)로 희석하고, 생성된 침전물을 진공 하에 여과하고, Et₂O (4 x 100 mL)로 세척하여 암황색 고체 (16.5 g)를 수득하였다. 고체를 물 (50 mL)에 현탁시키고, 진공 하에 여과한 다음, 물 (4 x 50 mL)로 세척하고, 건조하여 보다 연한 황색 고체 (14.05 g)를 수득하였다. 고체를 10% MeOH/DCM (150 mL) 중에 부분적으로 용해시키고, 생성된 현탁액을 여과하고, 10% MeOH/DCM (2 x 100 mL)으로 세척하였다. 여과물을 실리카 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% (0.7 M NH₃/MeOH))에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.63 g, 56.2% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[4533] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 6.50 (dd, 2H), 5.06 (q, 1H), 4.95 - 4.58 (m, 4H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 1.49 (d, 3H).

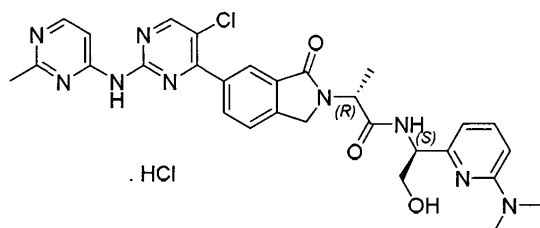
[4534] LCMS: [M+H]⁺ = 588.

[4535] 주: 제1 단계에서 대안적 촉매 계 (Xantphos/Pd(OAc)₂, Xantphos Pd G3)를 사용하였다.

[4536] 질차 B:

[4537] 마이크로웨이브 튜브에 4,5-디클로로-N-(2-메틸피리미딘-4-일)피리미딘-2-아민 (124 mg, 0.485 mmol) 및 (R)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)-2-(1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)프로판아미드 (200 mg, 0.405 mmol)를 채웠다. 1,4-디옥산 (2 mL) 및 탄산나트륨 (2 M 수성) (0.405 mL, 0.809 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 탈기한 다음, Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (16.52 mg, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 1.5시간 질소 하에 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 단리시키고, 물 (30 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM/MeOH (9:1, 100 mL)에 용해시키고, 상 분리기 중에 통과시킨 다음, 실리카 겔에 흡수시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (SiO₂, DCM 중 0 - 10% (0.7 M 암모니아/MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (168 mg, 68.5%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[4538] 실시예 702a: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드 히드로클로라이드 염



[4539]

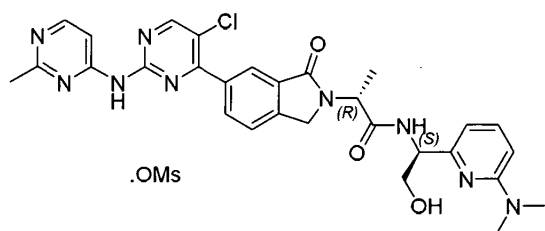
[4540] THF (8 mL) 중 실시예 702로부터의 생성물 (154 mg)의 교반 용액에 HCl (Et₂O 중 2N, 127 μL, 1 mol. 당량)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, THF 및 EtOAc로 연속적으로 세척하였다. 표제 화합물을 백색 고체 (55 mg)로서 수득하였다.

[4541] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.72 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.48 (1H, br s), 8.24 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 6.63 (2H, m), 5.06 (1H, q), 4.94-4.75 (2H, m), 4.68 (1H, d), 3.76-3.58 (3H, m), 3.05 (6H, s), 2.63 (3H, s), 1.51 (3H, d).

[4542] LCMS: [M+H]⁺ = 588.

[4543]

실시예 702b: (R)-2-(6-(5-클로로-2-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-((S)-1-(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸)프로판아미드 메탄술포네이트 염



[4544]

[4545]

THF (8 mL) 중 실시예 702로부터의 생성물 (152 mg)의 교반 용액에 메탄술포산 (24.8 mg, 1 mol. 당량)을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, THF 및 EtOAc로 연속적으로 세척하였다. 표제 화합물을 백색 고체 (106 mg)로서 수득하였다.

[4546]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 12.06 (1H, br s), 9.00 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.59 (1H, br s), 8.31 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.11 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.72 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 5.11-4.94 (2H, m), 4.79 (1H, d), 4.68 (1H, d), 3.79-3.63 (2H, m), 3.12 (6H, s), 2.66 (3H, s), 2.33 (5H, s), 1.51 (3H, d).

[4547]

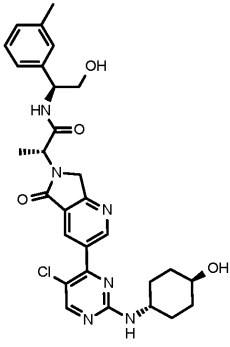
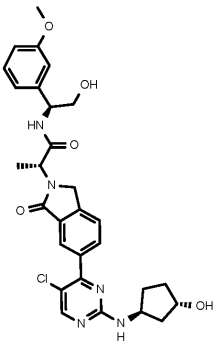
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588$.

[4548]

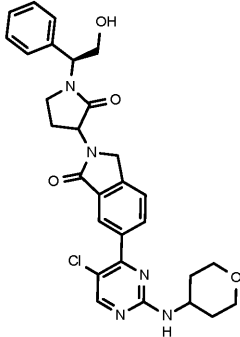
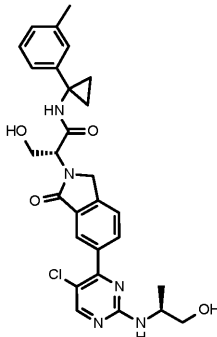
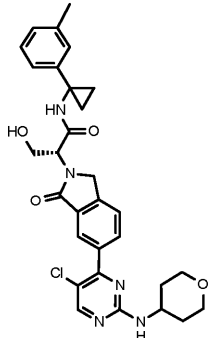
실시예 703-1123

[4549]

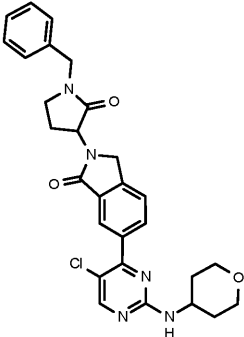
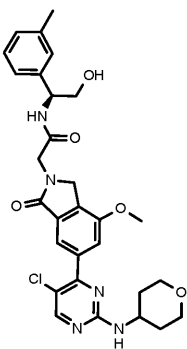
하기 실시예를 실시예 1-702를 대해 본원에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
703		(2R)-2-[3-(5-클로로-2-[[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	565
	실시예 704 없음		
705		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	566

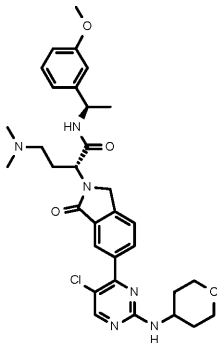
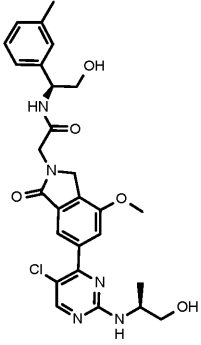
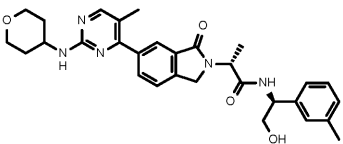
[4550]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
706		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-{1-[(1S)-2-히드록시-1-페닐에틸]-2-옥소피롤리딘-3-일}-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	548
707		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[1-(3-메틸페닐)시클로프로필]프로판아미드	536
708		(2R)-2-[6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-3-히드록시-N-[1-(3-메틸페닐)시클로프로필]-프로판아미드	562

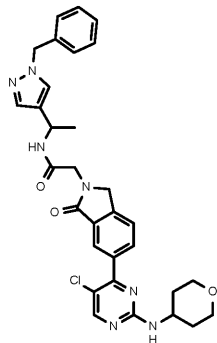
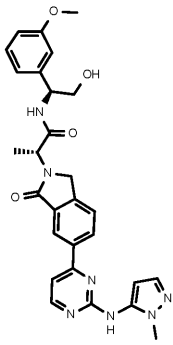
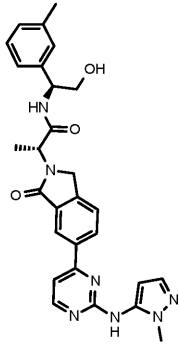
[4551]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
709		2-(1-벤질-2-옥소피롤리딘-3-일)-6-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	518
710	실시예 710은 존재하지 않음		
711		2-(6-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	566

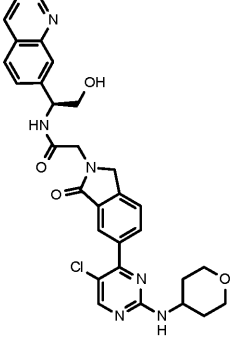
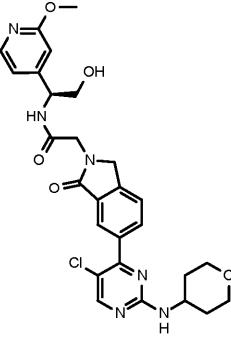
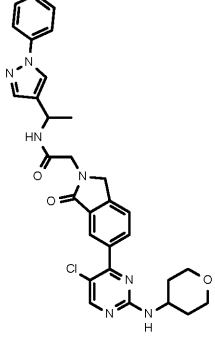
[4552]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
712		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-4-(디메틸아미노)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]부탄아미드	607
713		2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노)피리미딘-4-일]-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	540
714		N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{5-메틸-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	530

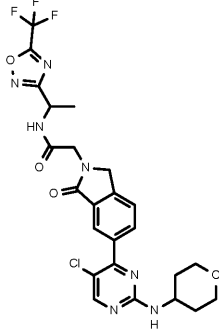
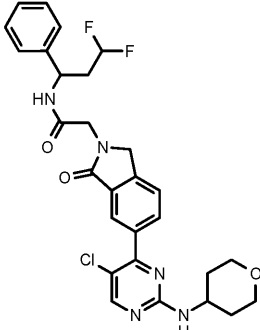
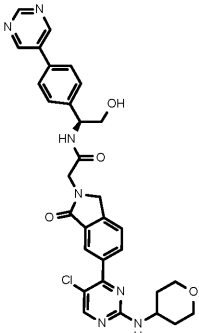
[4553]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
718		N-[1-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)아세트아미드	586
719		(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	528
720		(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-(6-{2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	510 [M-H] ⁻

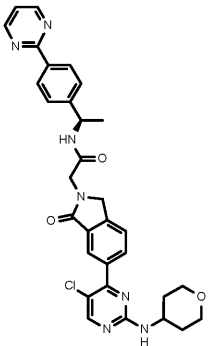
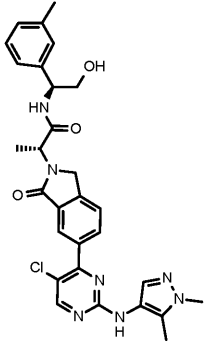
[4555]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
721		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(퀴놀린-7-일)에틸]아세트아미드	573
722		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	553
723		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)에틸]아세트아미드	572

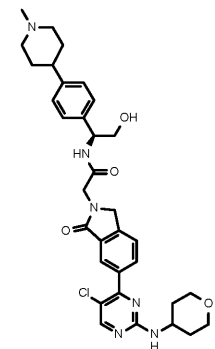
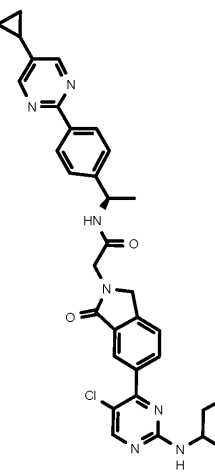
[4556]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
724		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]에틸]아세트아미드	566
725		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드	556
726		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(피리미딘-5-일)페닐]에틸]아세트아미드	600

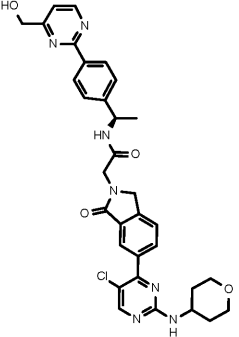
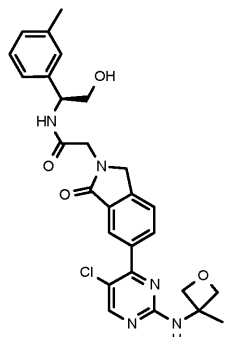
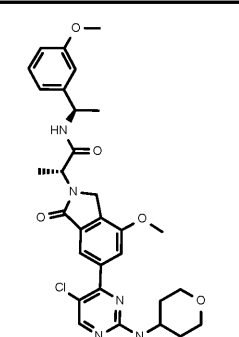
[4557]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
727		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[4-(피리미딘-2-일)페닐]에틸]아세트아미드	584
728		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	560
729	실시예 729 없음		

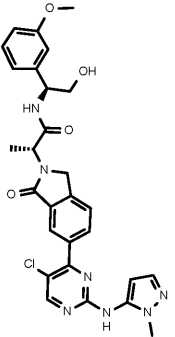
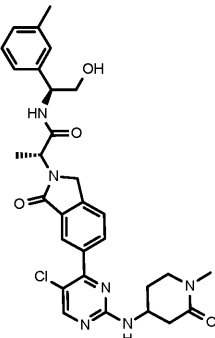
[4558]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
730		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]에틸]아세트아미드	619
731		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[4-(5-시클로프로필피리미딘-2-일)페닐]에틸]아세트아미드	624

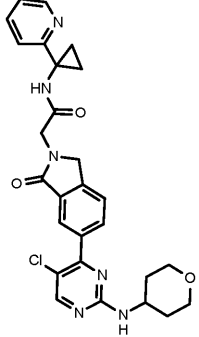
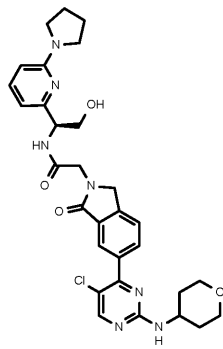
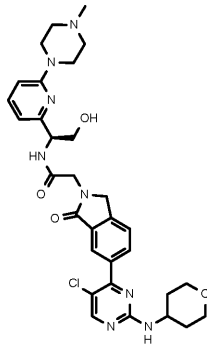
[4559]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
732		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[4-[4-(히드록시메틸)피리미딘-2-일]페닐]에틸]아세트아미드	614
733		2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	521 [M-H] ⁻
734		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-메톡시-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	580

[4560]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
735		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	562
736	실시예 736 없음		
737		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-2-옥소피페리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	577

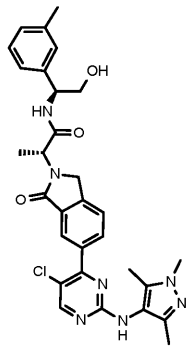
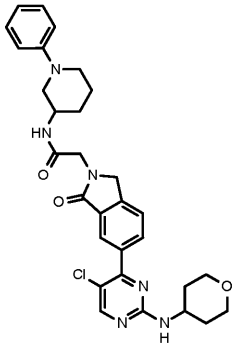
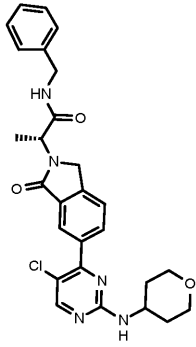
[4561]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
741		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[1-(피리딘-2-일)시클로프로필]아세트아미드	519
742		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	592
743		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	621

[4563]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
744		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-시클로헥틸프로판아미드	484
745		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-5-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로헥틸)프로판아미드]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1-메틸시클로헥틸)프로판아미드	498
746		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-5-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	563

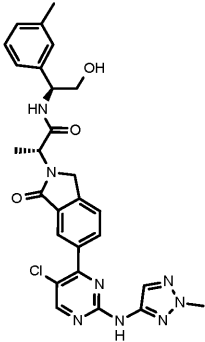
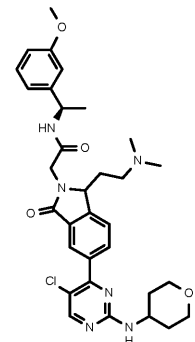
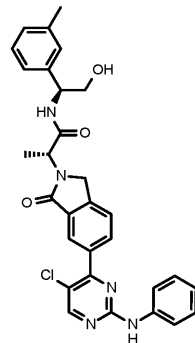
[4564]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
747		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,3,5- 트리메틸-1H-피라졸-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]프로판아미드	574
748		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(1- 페닐피페리딘-3-일)아세트아미드	561
749		(2R)-N-벤질-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2- 일)프로판아미드	506

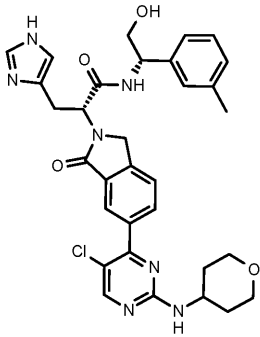
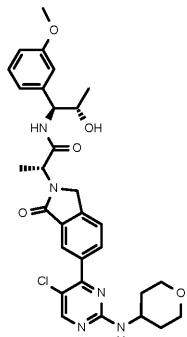
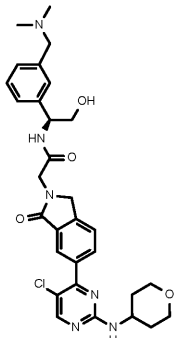
[4565]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 당시되지 않는 한
750		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-2-메틸프로판아미드	564
751		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드 입체이성질체 1	556
752		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(3,3-디플루오로-1-페닐프로필)아세트아미드 입체이성질체 2	556

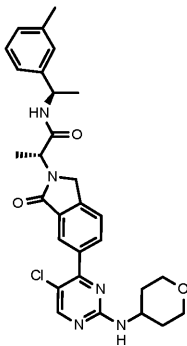
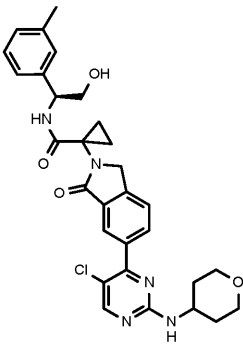
[4566]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
753		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	547
754		2-{5-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	607
755		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	542

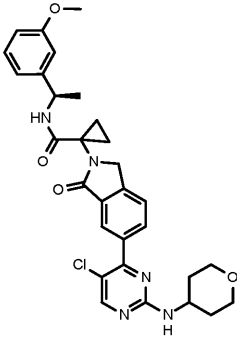
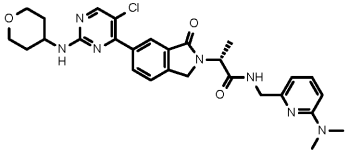
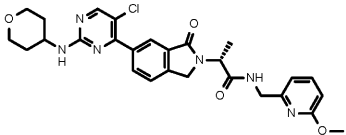
[4567]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
756		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	616
757		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)프로필]프로판아미드	580
758		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-2-히드록시에틸]아세트아미드	579

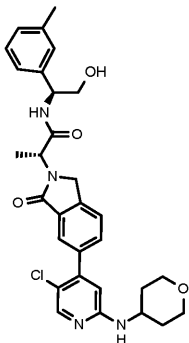
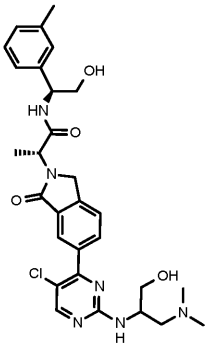
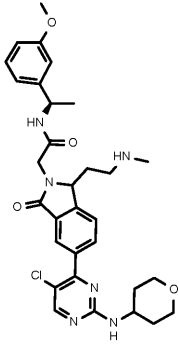
[4568]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
759		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	534
760	실시예 760 없음		
761		1-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]시클로프로판-1-카르복스아미드	562

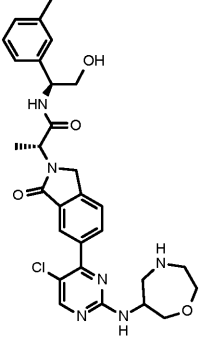
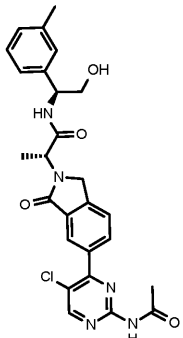
[4569]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
762		1-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]시클로프로판-1-카르복사미드	562
763		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(6-(디메틸아미노)피리딘-2-일)메틸]아세트아미드	550
764		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(6-메톡시피리딘-2-일)메틸]아세트아미드	537

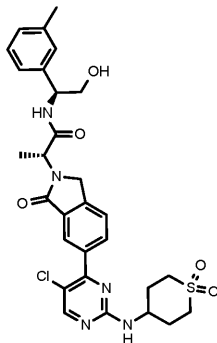
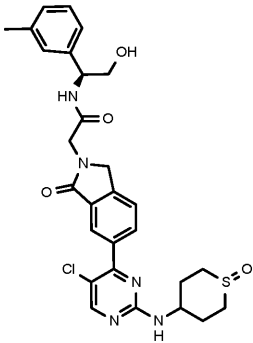
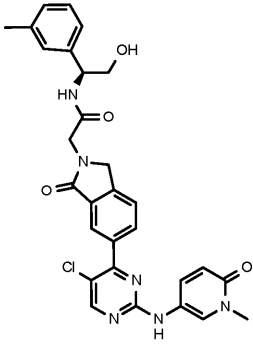
[4570]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
765		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	549
766		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[1-(디메틸아미노)-3-히드록시프로판-2-일]아미노]피리딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	567
767		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드	593

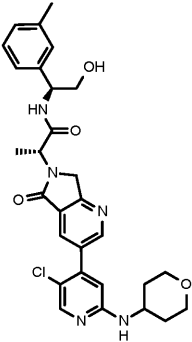
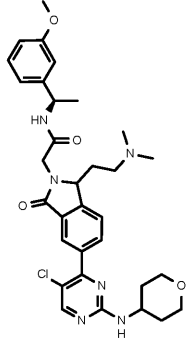
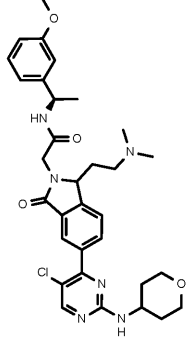
[4571]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
771		(2R)-2-[6-{5-클로로-2-[(1,4-옥사제환-6-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	565
772	실시예 772 없음		
773		(2R)-2-[6-{5-클로로-2-아세트아미도피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	508

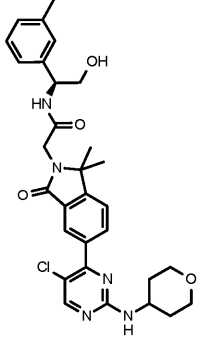
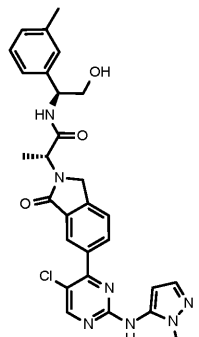
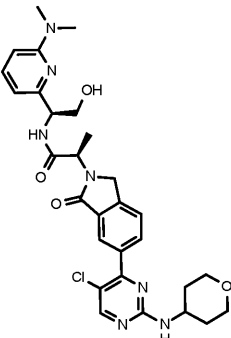
[4573]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
774		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,1-디옥소-1λ ⁶ -티안-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	598
775		2-(6-{5-클로로-2-[(1-옥소-1λ ⁴ -티안-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	568
776		2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	559

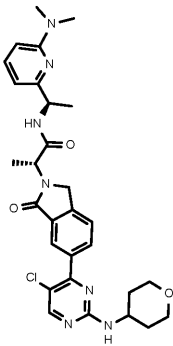
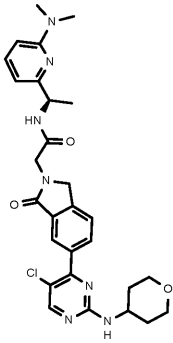
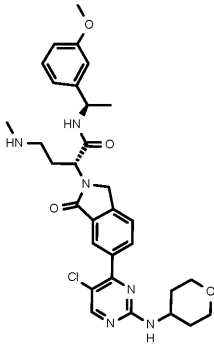
[4574]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
777		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	550
778		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 1	607
779		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 2	607

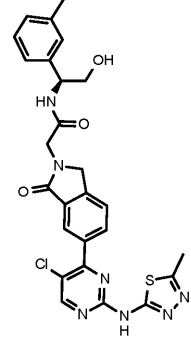
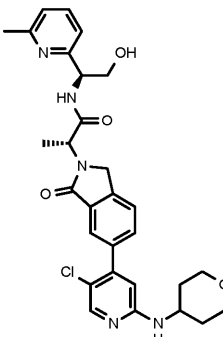
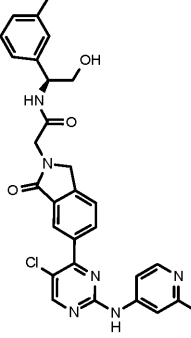
[4575]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
780		2-{5-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1,1-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	564
781		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	546
782		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	580

[4576]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
783		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	564
784		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	550 [M-H] ⁺
785		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]-4-(메틸아미노)부탄아미드	593

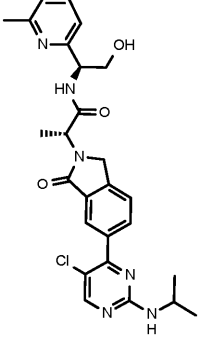
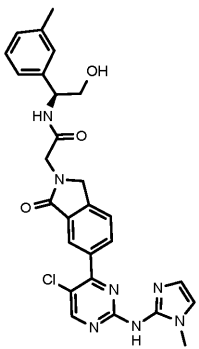
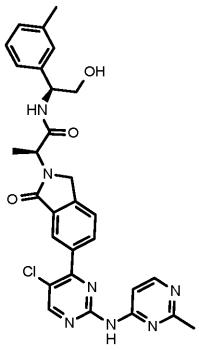
[4577]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
786		2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,3,4- 티아디아졸-2-일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]아세트아미드	550
787		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	550
788		2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리딘-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]아세트아미드	543

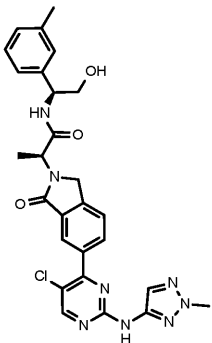
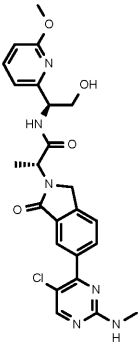
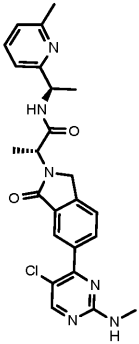
[4578]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
789		2-(6-{5-클로로-2-[(6-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	544
790		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	543
791		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	481

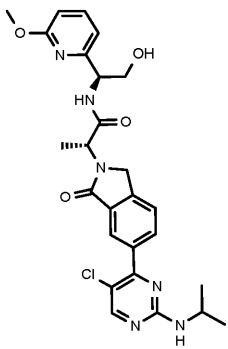
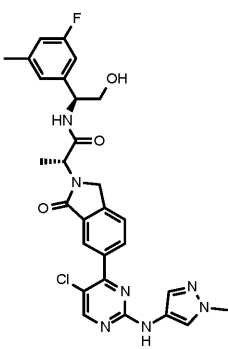
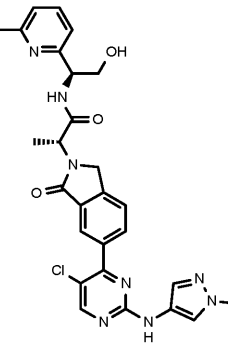
[4579]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
792		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	509
793		2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	532
794		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	558

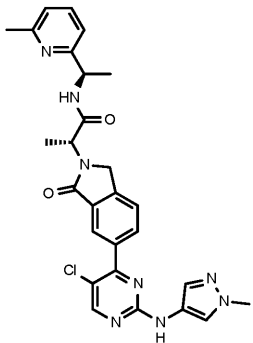
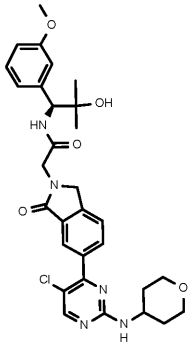
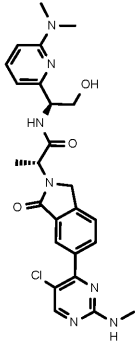
[4580]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
795		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	547
796		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	497
797		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	465

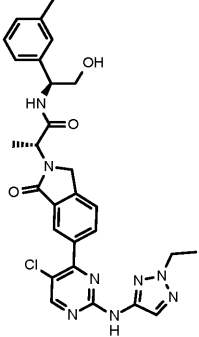
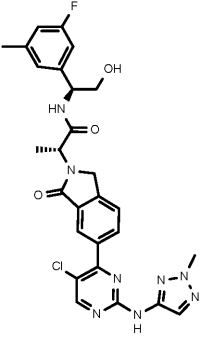
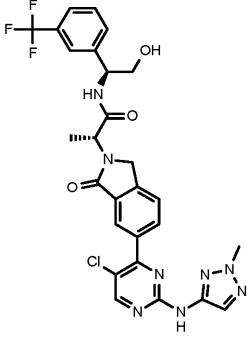
[4581]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
798		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	525
799		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	564
800		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	547

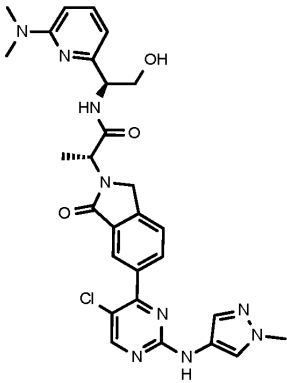
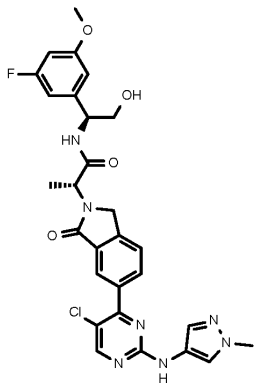
[4582]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
801		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피리다졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	531
802		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로필]아세트아미드	580
803		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	510

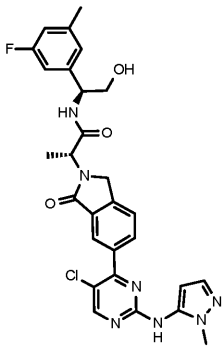
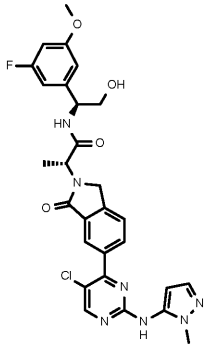
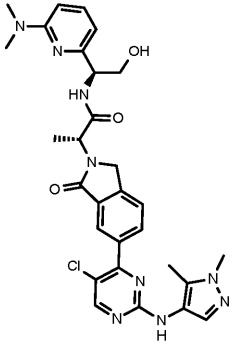
[4583]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
804		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	561
805		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	565
806		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드	599

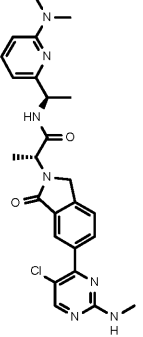
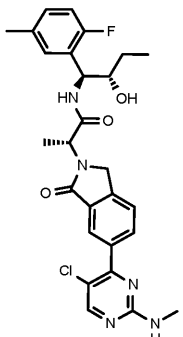
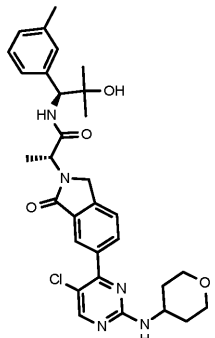
[4584]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 형식되지 않는 한
807	실시예 807 없음		
808		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	576
809		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	580

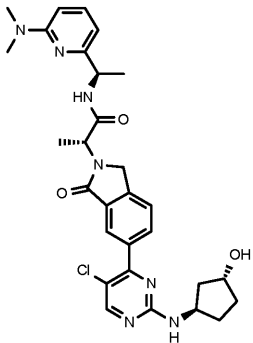
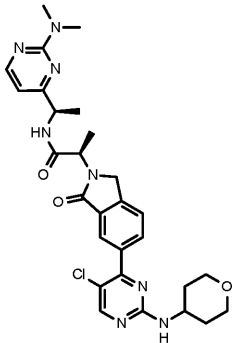
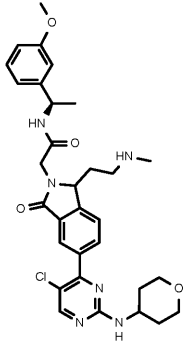
[4585]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
810		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	564
811		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	580
812		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	590

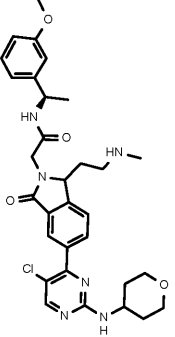
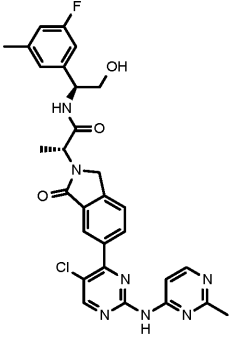
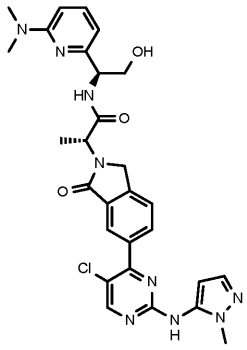
[4586]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
816		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-((메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N- [(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2- 일]에틸]프로판아미드	494
817		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-((메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N- [(1S,2S)-1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2- 히드록시부틸]프로판아미드	526
818		(2R)-2-(6-[5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 2-히드록시-2-메틸-1-(3- 메틸페닐)프로필]프로판아미드	578

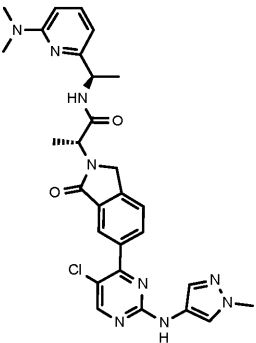
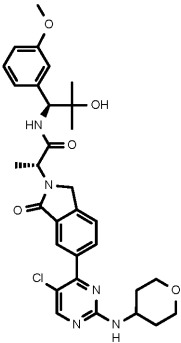
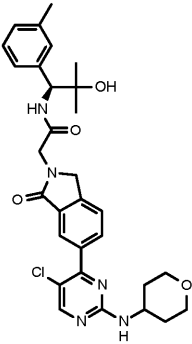
[4588]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
819		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(1R,3R)-3-히드록시시클로펜틸]아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	564
820		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	565
821		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 1	593

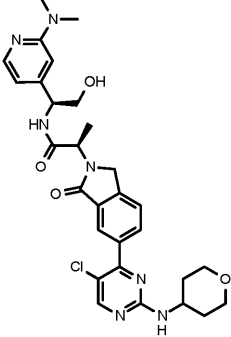
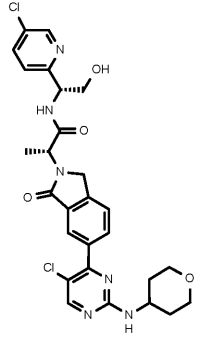
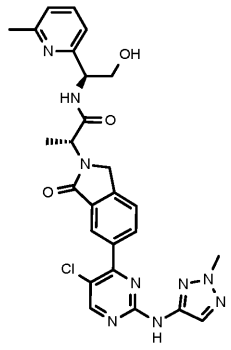
[4589]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
822		2-(5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-[2-(메틸아미노)에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 2	593
823		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	576
824		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	576

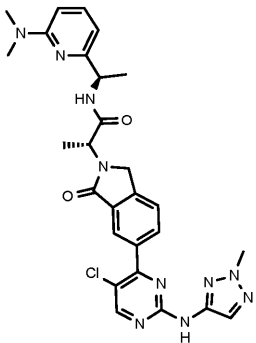
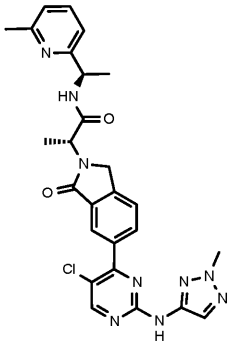
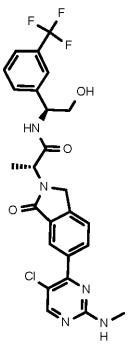
[4590]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
825		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	560
826		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)-2-메틸프로필]프로판아미드	594
827		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)-2-메틸프로필]아세트아미드	564

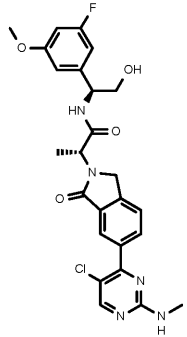
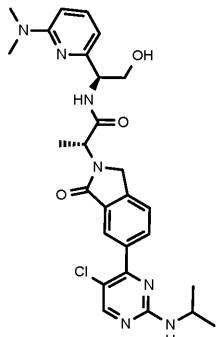
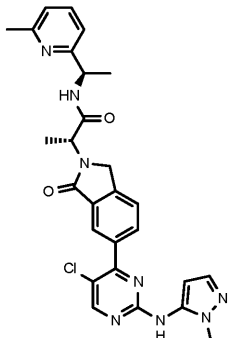
[4591]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
828		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	580
829		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	571
830		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	548

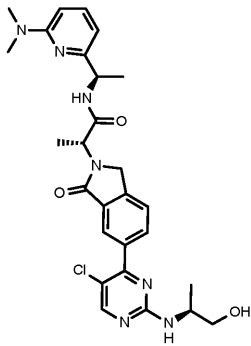
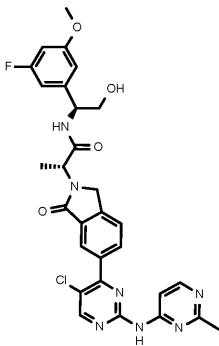
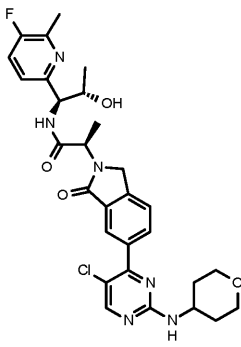
[4592]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
831		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	561
832		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	532
833		(2R)-2-(6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드	534

[4593]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
834		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	514
835		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(프로판-2-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	538
836		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	531

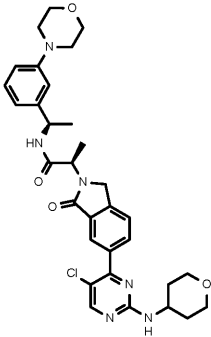
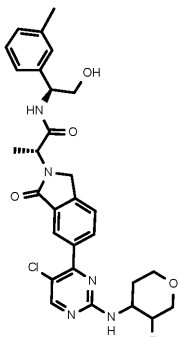
[4594]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
837		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)- 1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2- 일]에틸]프로판아미드	538
838		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2- 메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5- 메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	592
839		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N- [(1S,2S)-1-(5-플루오로-6-메틸피리딘- 2-일)-2-히드록시프로판]프로판아미드	583

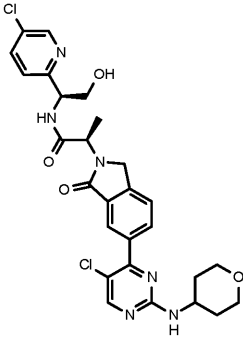
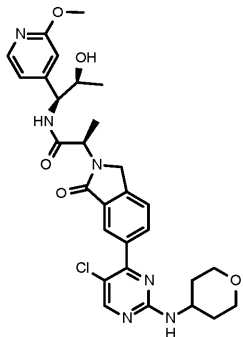
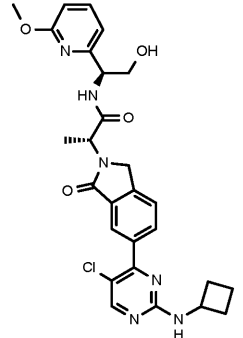
[4595]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
840		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3,5-디플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	573
841		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	600
842		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시프로필]프로판아미드	567 [M-H] ⁻

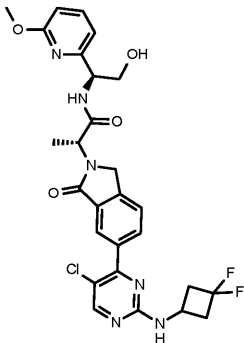
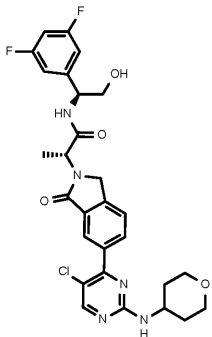
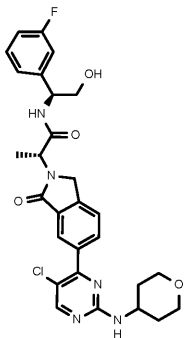
[4596]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
843		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(모르폴린-4-일)페닐]에틸]프로판아미드	605
844		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로페닐)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	568
845	실시예 845 없음		

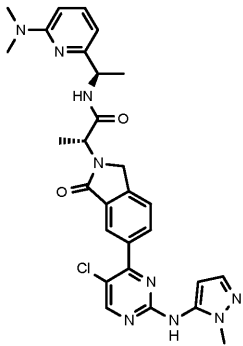
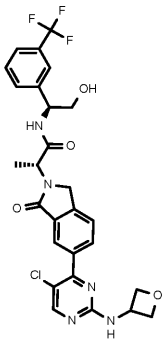
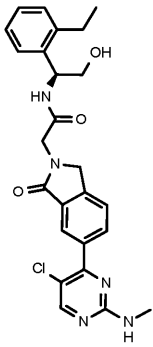
[4597]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
846		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	569 [M-H] ⁻
847		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)프로필]프로판아미드	581
848		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-(시클로부틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	537

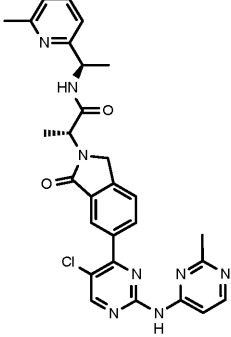
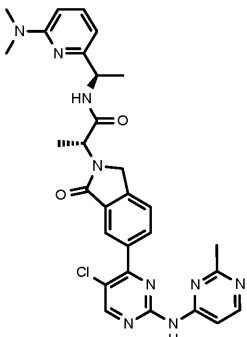
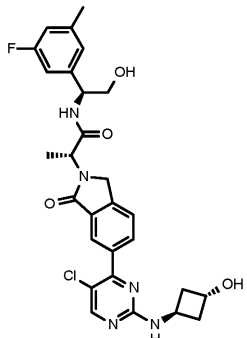
[4598]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
849		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3,3- 디플루오로시클로부틸)아미노]피리미 딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1- (6-메톡시피리딘-2- 일)에틸]프로판아미드	573
850		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 1-(3,5-디플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	572
851		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 1-(3-플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	554

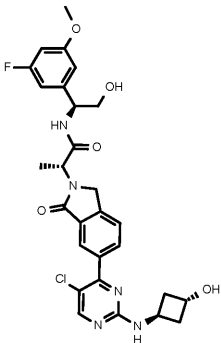
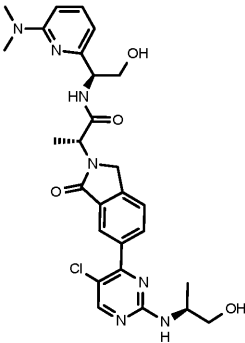
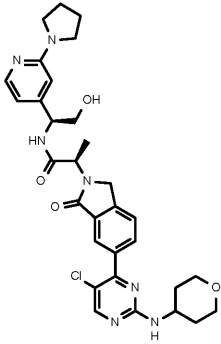
[4599]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
852		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피리다졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	560
853		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(4-(트루오루오메틸)페닐)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸]프로판아미드	576
854		2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-에틸페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	480

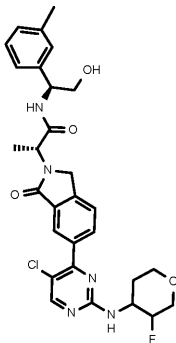
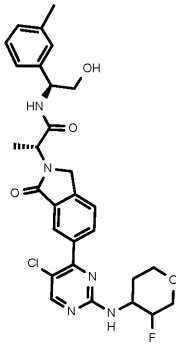
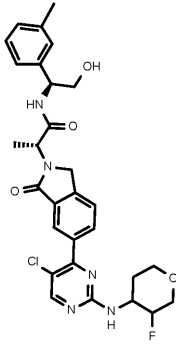
[4600]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
855		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	543
856		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	572
857		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-3-히드록시시클로부틸)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	554

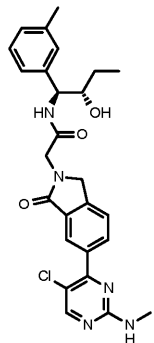
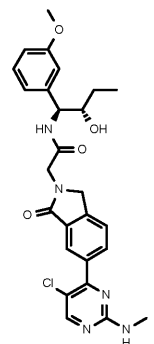
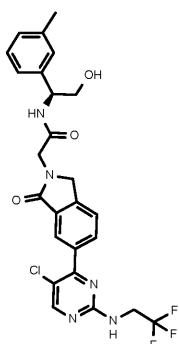
[4601]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
858		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[트랜스-3-히드록시시클로부틸]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	570
859		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	554
860		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(피롤리딘-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	606

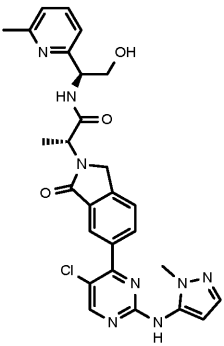
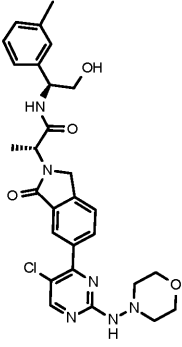
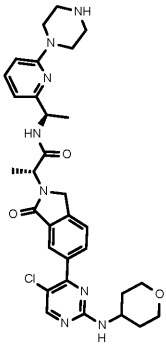
[4602]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
861		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3- 플루오로옥산-4-일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]프로판아미드 입체이성질체 1	568
862		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3- 플루오로옥산-4-일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]프로판아미드 입체이성질체 2	568
863		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3- 플루오로옥산-4-일)아미노]페리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메틸페닐)에틸]프로판아미드 입체이성질체 3	568

[4603]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
864		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)부틸]아세트아미드	494
865		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(3-메톡시페닐)부틸]아세트아미드	510
866		2-(6-[5-클로로-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	534

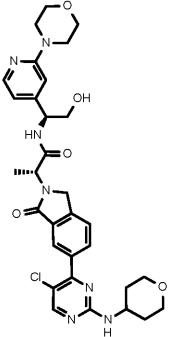
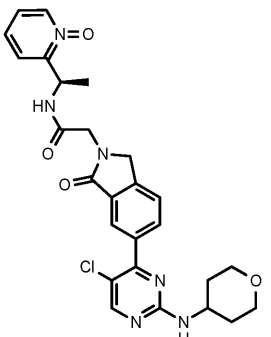
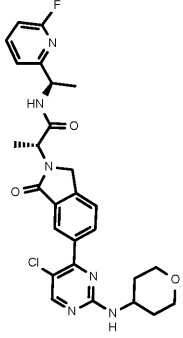
[4604]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
867		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	547
868		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드	551
869		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	605

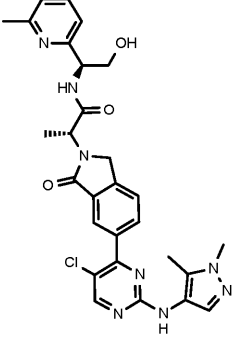
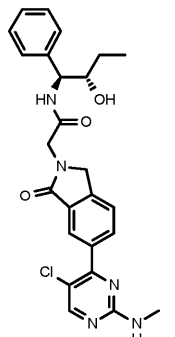
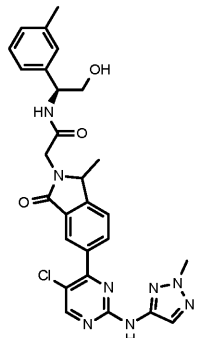
[4605]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
870		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로메톡시-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 입체이성질체 1	566 [M-H] ⁻
871		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로메톡시-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]프로판아미드 입체이성질체 2	566 [M-H] ⁻
872		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]프로판아미드	554 [M-H] ⁻

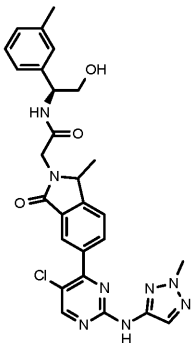
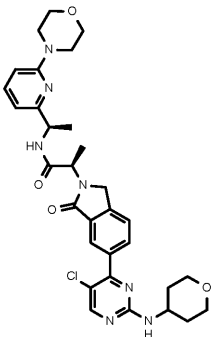
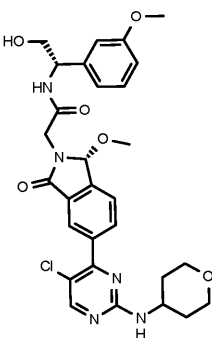
[4606]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
873		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	622
874		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(1-옥소-1λ ⁵ -피리딘-2-일)에틸]아세트아미드	523
875		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(6-플루오로피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	539

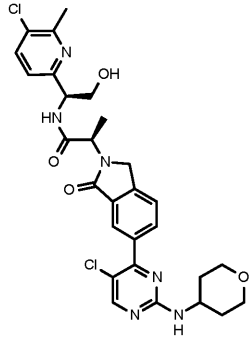
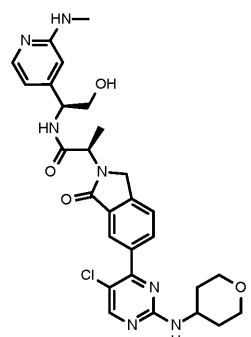
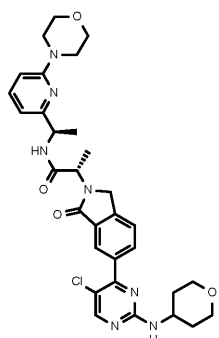
[4607]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
876		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	561
877		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]아세트아미드	480
878		2-(5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 1	547

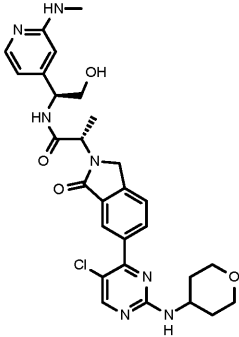
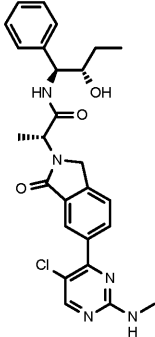
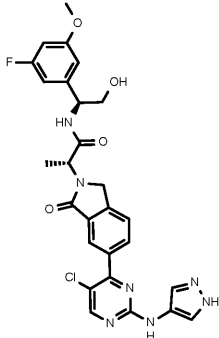
[4608]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
879		2-(5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3- 트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}- 1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1- (3-메틸페닐)에틸]아세트아미드 입체이성질체 2	547
880		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)- 1-[6-(모르폴린-4-일)피리딘-2- 일]에틸]프로판아미드	606
881		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메톡시-3- 옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]- N-[(1S)-2-히드록시-1-(3- 메톡시페닐)에틸]아세트아미드	580 [M-H] ⁻

[4609]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
882		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-6-메틸피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	585
883		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	566
884		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	606

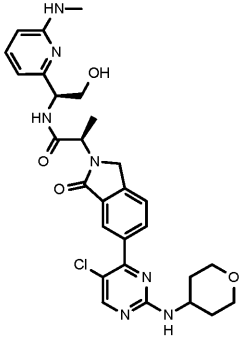
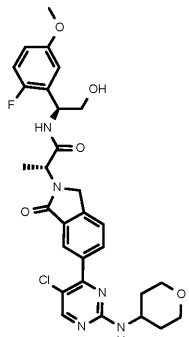
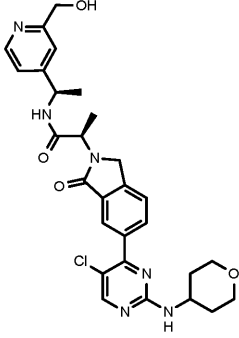
[4610]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
885		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	566
886		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐부틸]프로판아미드	494
887		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	566

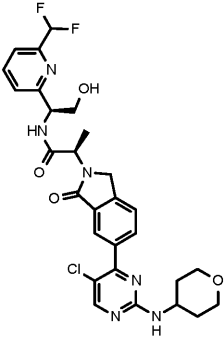
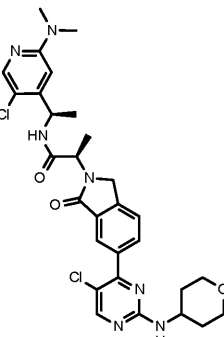
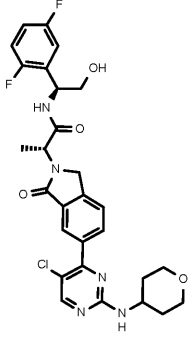
[4611]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
888		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1H-피라졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	532
889		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(6-메톡시피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	581
890		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	577

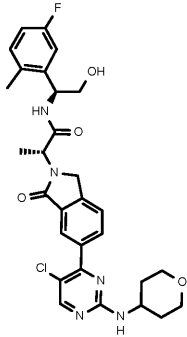
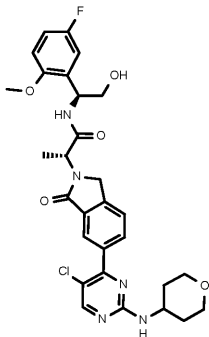
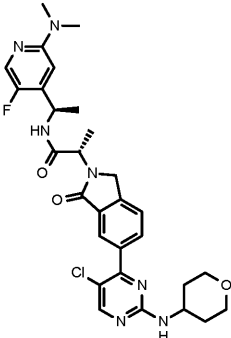
[4612]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
891		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	566
892		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	584
893		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(히드록시메틸)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	551

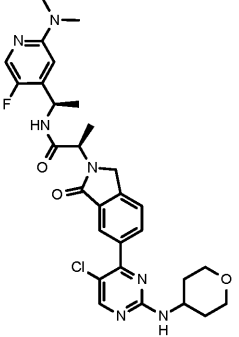
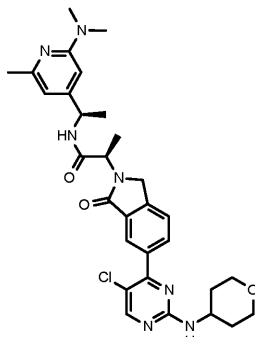
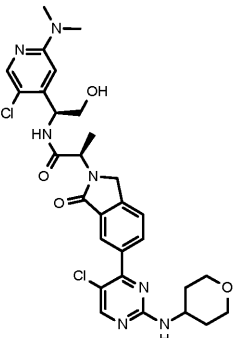
[4613]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
894		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	587
895		(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	598
896		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2,5-디플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	572

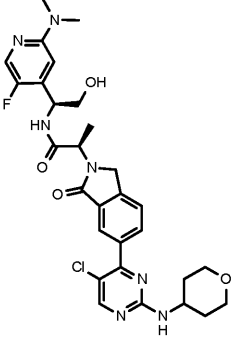
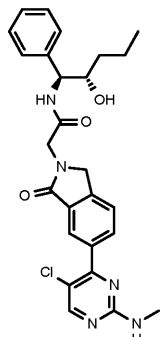
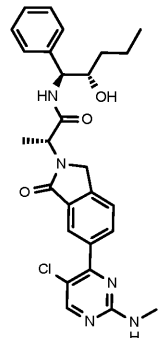
[4614]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
897		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	568
898		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	584
899		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	582

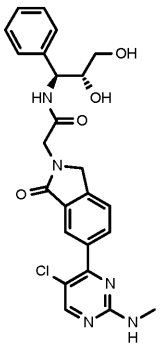
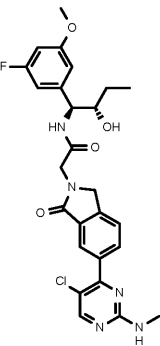
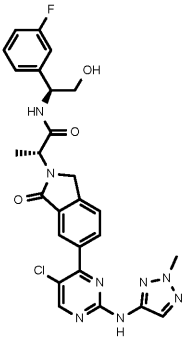
[4615]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
900		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	582
901		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(디메틸아미노)-6-메틸피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	578
902		(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	614

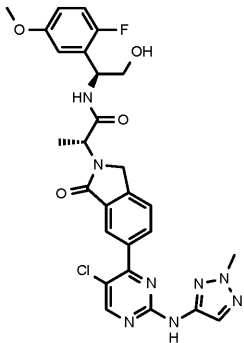
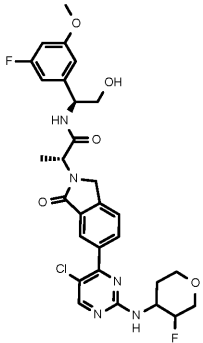
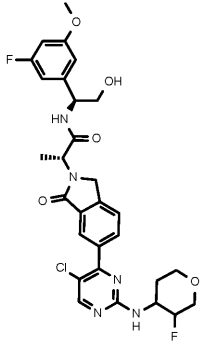
[4616]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
903		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)-5-플루오로피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	598
904		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐헨틸]아세트아미드	494
905		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-페닐헨틸]프로판아미드	508

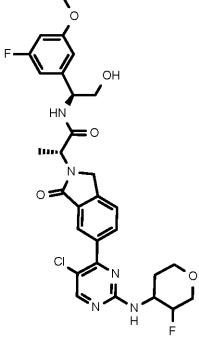
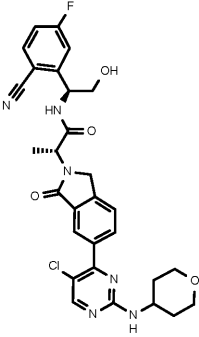
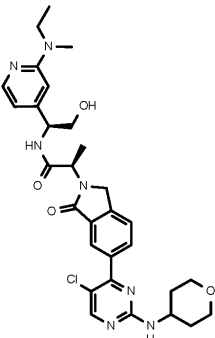
[4617]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
906		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2R)-2,3-디히드록시-1-페닐프로필]아세트아미드	482
907		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	528
908		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	551

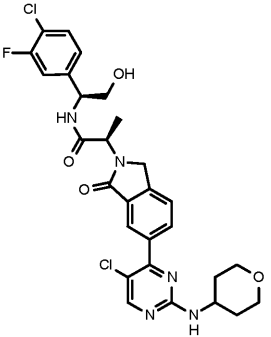
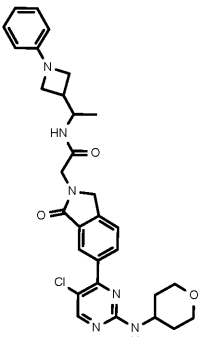
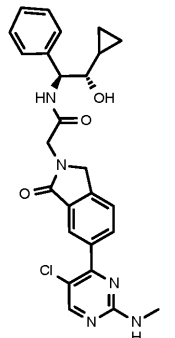
[4618]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
909		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	581
910		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	600 [M-H] ⁻
911		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드 입체이성질체 1	602 [M+H] ⁺

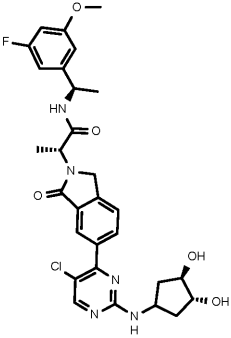
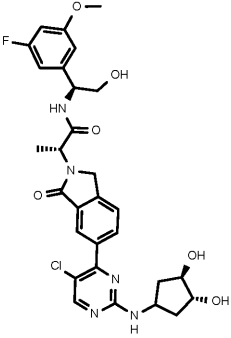
[4619]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
912		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3- 플루오로옥산-4-일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5- 메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드 입체이성질체 2	600 [M-H] ⁻
913		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 1-(2-시아노-5-플루오로페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	577 [M-H] ⁻
914		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4- 일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)- 1-{2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}-2- 히드록시에틸]프로판아미드	594

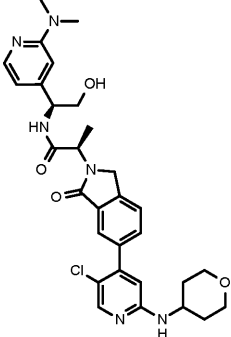
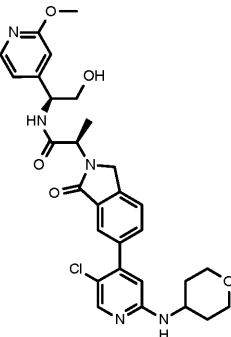
[4620]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
915		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	588
916		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-페닐아제티딘-3-일)에틸]아세트아미드	561
917		2-(6-{5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-(1-페닐시클로프로필-2-히드록시)-1-페닐에틸]아세트아미드	492

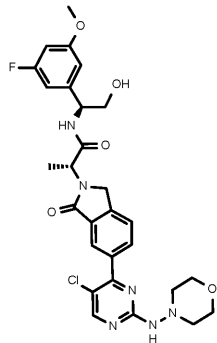
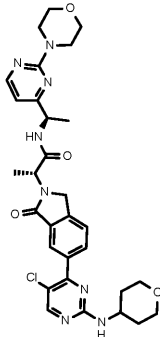
[4621]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
	실시예 918은 존재하지 않음		
919		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(3R,4R)-3,4- 디히드록시시클로펜틸]아미노}피리미 딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-플루오로- 5-메톡시페닐)에틸]프로판아미드	584
920		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(3R,4R)-3,4- 디히드록시시클로펜틸]아미노}피리미 딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로- 5-메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	598 [M-H] ⁻

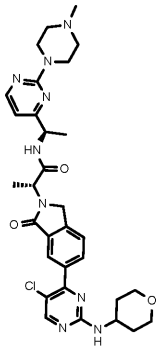
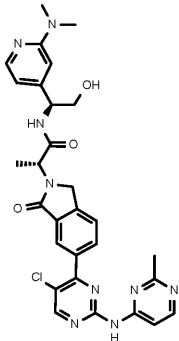
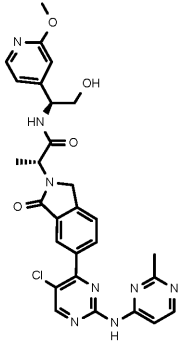
[4622]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
921		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	579
922		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	566
923	실시예 923 없음		

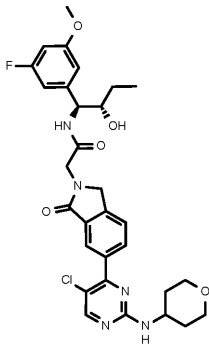
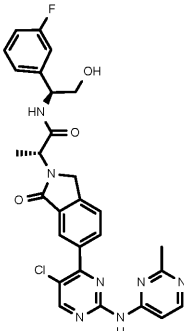
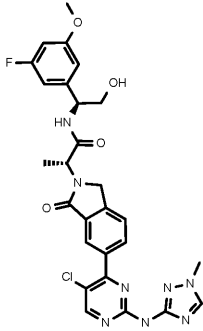
[4623]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
924		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	585
925		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리미딘-4-일]에틸]프로판아미드	607
	실시예 926은 존재하지 않음		

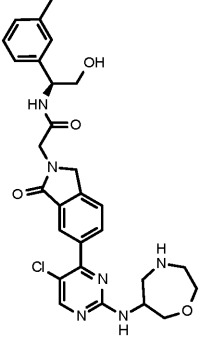
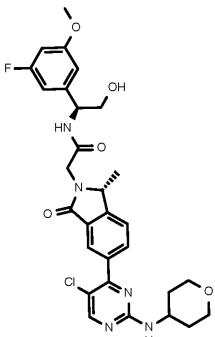
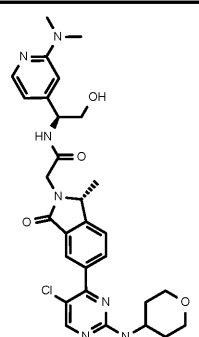
[4624]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
927		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일]에틸]프로판아미드	620
928		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	588
929		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	575

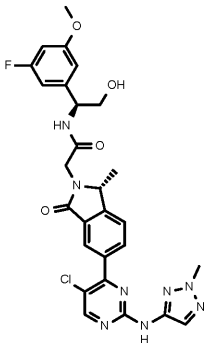
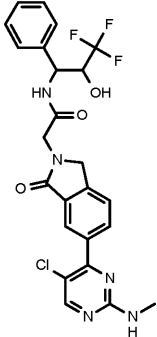
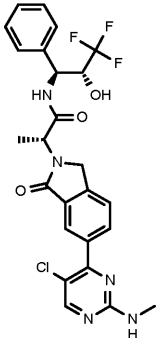
[4625]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 형성되지 않는 한
930		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	598
931		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	562
932		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	581

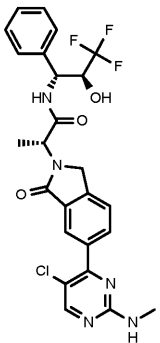
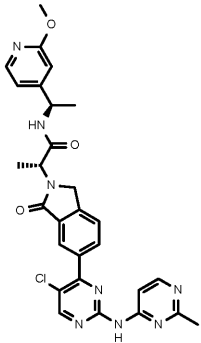
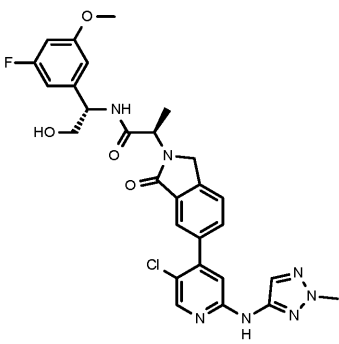
[4626]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
933		2-(6-{5-클로로-2-[(1,4-옥사제판-6-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(3-메틸페닐)에틸]아세트아미드	551
934		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	584
935		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드	580

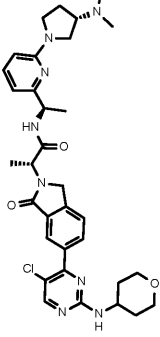
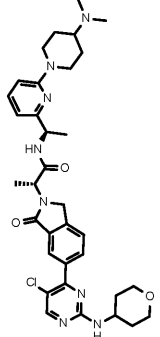
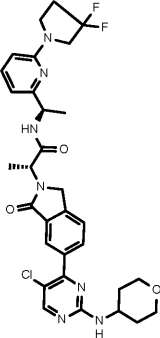
[4627]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
936		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]페리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	581
937		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)페리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-페닐프로필)아세트아미드	520
938		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)페리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S,2R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드	534

[4628]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
939		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-((메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소- 2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N- [(1R,2S)-3,3,3-트리플루오로-2- 히드록시-1-페닐프로필]프로판아미드	534
940		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2- 메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1R)-1-(2-메톡시피리딘-4- 일)에틸]프로판아미드	559
941		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H- 1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4- 일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5- 메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	580

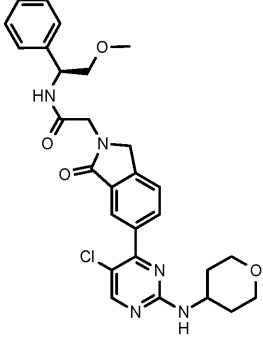
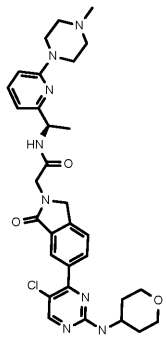
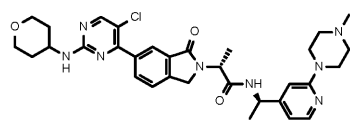
[4629]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
942		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	633
943		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[4-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	647
944		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	626

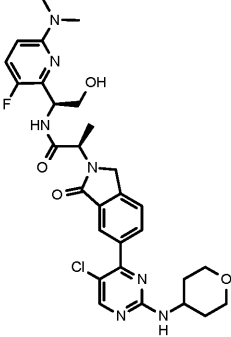
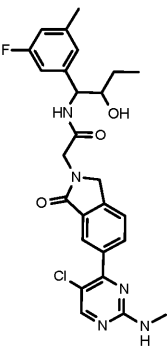
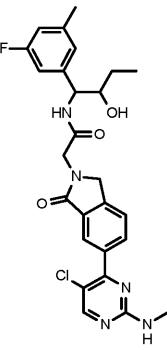
[4630]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
945		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2,3,5-트리플루오로페닐)에틸]프로판아미드	590
946		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(모르폴린-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	620
947		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메톡시-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	598 [M-H] ⁺

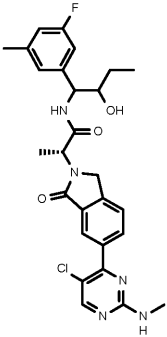
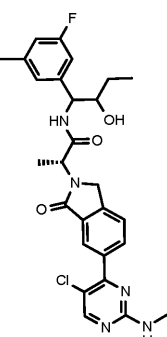
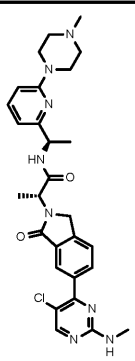
[4631]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
948		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-메톡시-1-페닐에틸]아세트아미드	536
949		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	605
950		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	617 [M-H] ⁺

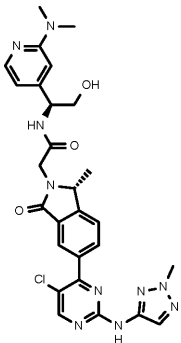
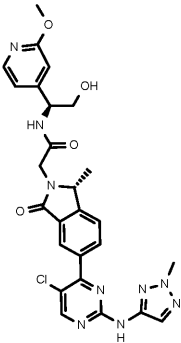
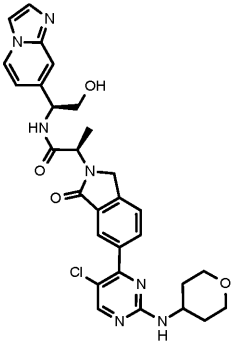
[4632]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
951		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	596 [M-H] ⁻
952		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	512
953		2-{6-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로-5-메틸페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	512

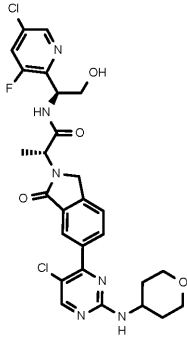
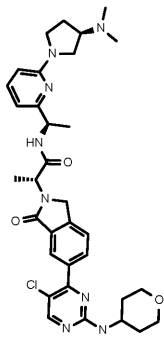
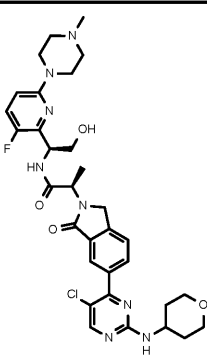
[4633]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
954		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시프로필]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	526
955		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시프로필]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일}-N-[1-(3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	526
956		(2R)-2-{6-[5-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-히드록시에틸]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-2-일}-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	607

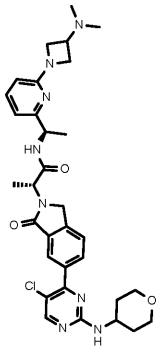
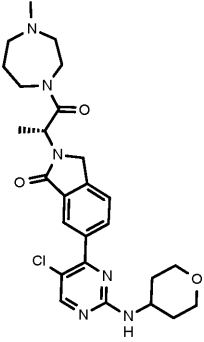
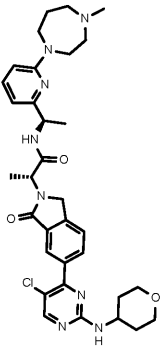
[4634]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
960		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-[2-(디메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드	577
961		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]아세트아미드	564
962		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-{이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}에틸]프로판아미드	574 [M-H] ⁻

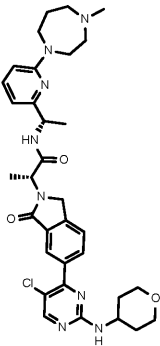
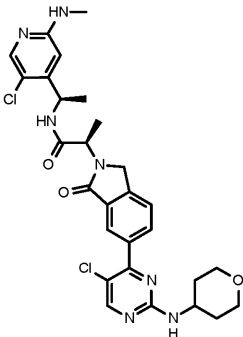
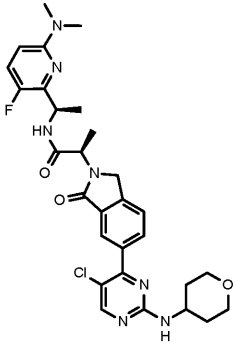
[4636]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
963		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-3-플루오로피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	587 [M-H] ⁺
964		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	633
965		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드	651 [M-H] ⁺

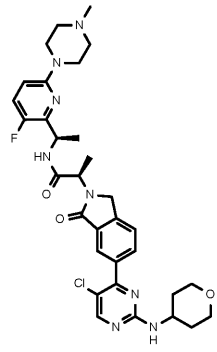
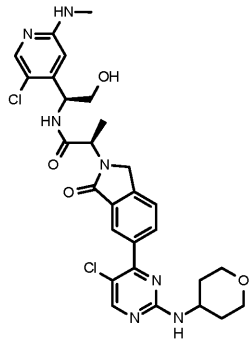
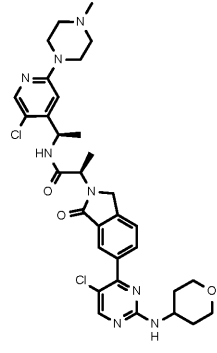
[4637]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
966		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	619
967		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(2R)-1-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1-옥소프로판-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	513
968		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	633

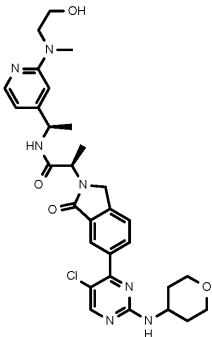
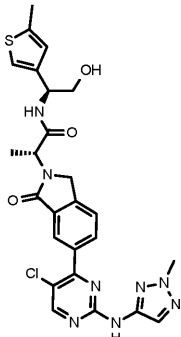
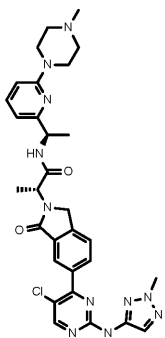
[4638]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
969		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	633
970		(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	584
971		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	582

[4639]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
972		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	637
973		(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	598 [M-H] ⁻
974		(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	651 [M-H] ⁻

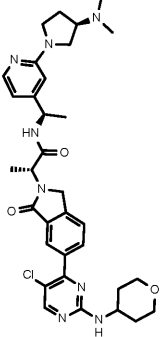
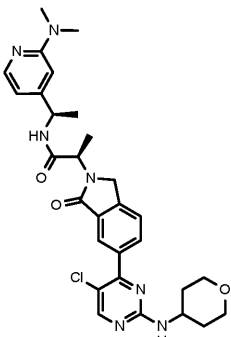
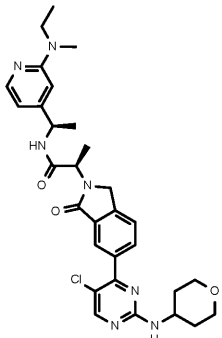
[4640]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
975		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드	592 [M-H] ⁻
976		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(5-메틸티오펜-3-일)에틸]프로판아미드	553
977		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드 입체이성질체 1	616

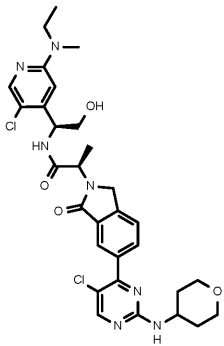
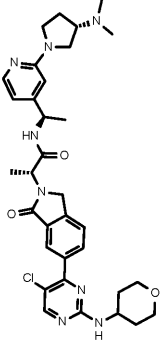
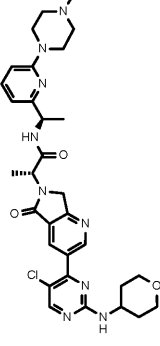
[4641]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 형시되지 않는 한
978		(2R)-2-(6-{5-[4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드 입체이성질체 2	616
979		(2R)-2-(6-{5-[4-(옥산-4-일)아미노]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(티오모르폴린-4-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	622
980		(2R)-2-(6-{5-[4-(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-2-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-(4-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	561 [M-H] ⁺

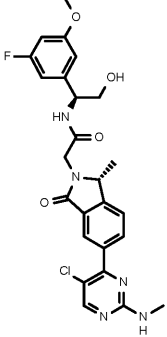
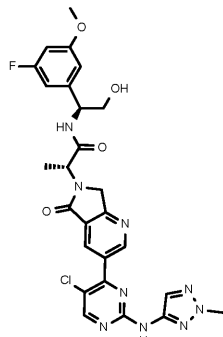
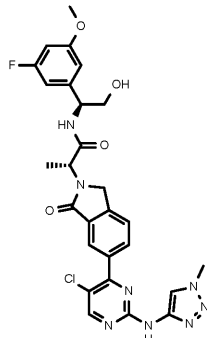
[4642]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
981		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드	633
982		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-(디메틸아미노)피리딘-4-일}에틸]프로판아미드	564
983		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드	578

[4643]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
984		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{5-클로로-2-[에틸(메틸)아미노]피리딘-4-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드	626 [M-H] ⁻
985		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(2-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	633
986		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	620

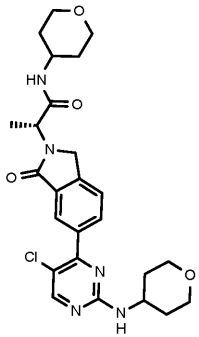
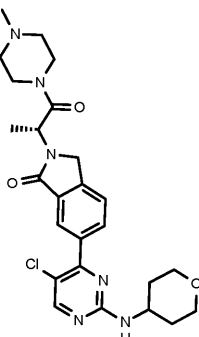
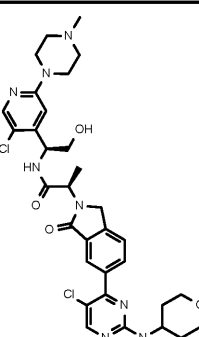
[4644]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
987		2-[(1R)-5-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	514
988		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	582
989		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	581

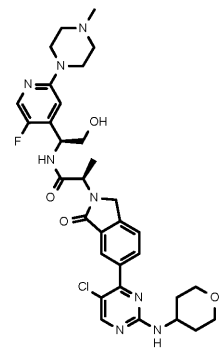
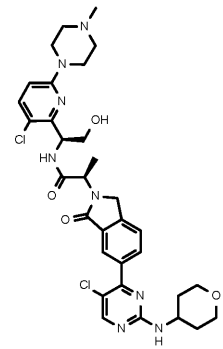
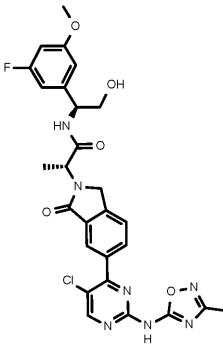
[4645]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
990		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)에틸]-3-히드록시프로판아미드	581
991		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	619
992		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	635

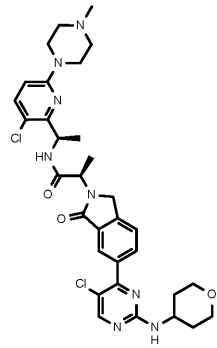
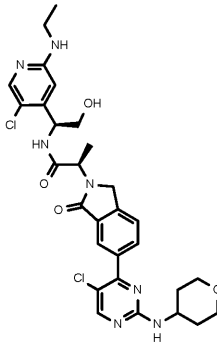
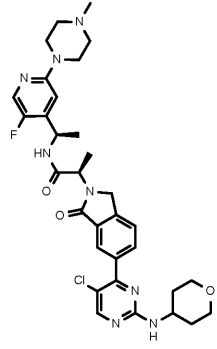
[4646]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
993		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-(옥산-4-일)프로판아미드	499
994		6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-2-[(2R)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1-온	500
995		(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	669

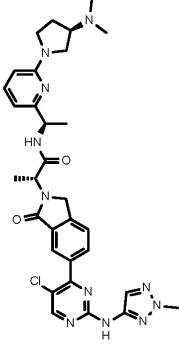
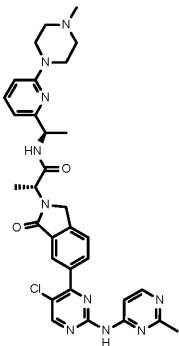
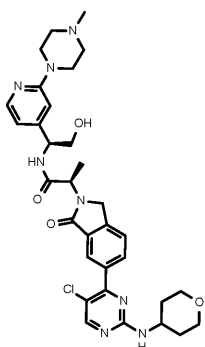
[4647]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
996		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	653
997		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	669
998		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	582

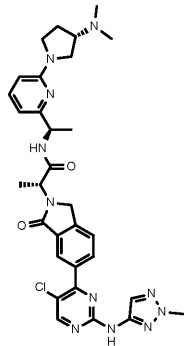
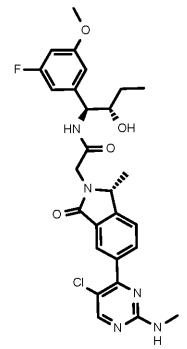
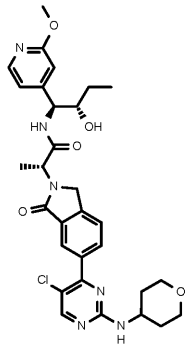
[4648]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
999		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-클로로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	653
1000		(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	612 [M-H] ⁻
1001		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[5-플루오로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	637

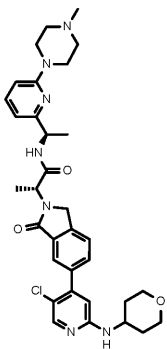
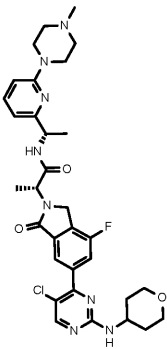
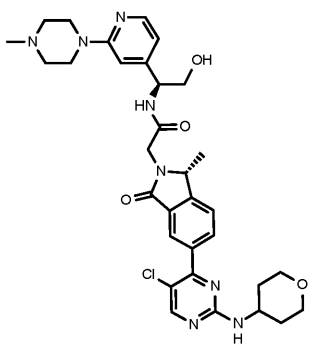
[4649]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 형성되지 않는 한
1002		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-1-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	630
1003		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-1-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	627
1004		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	635

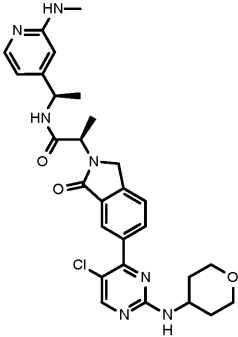
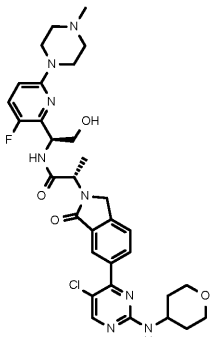
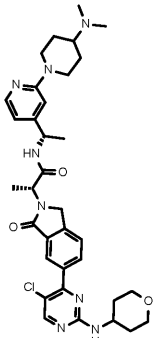
[4650]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1005		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	630
1006		2-[(1R)-5-[5-클로로-2-(메틸아미노)피리미딘-4-일]-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	542
1007		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S,2S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)부틸]프로판아미드	595

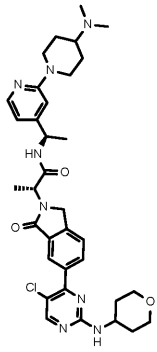
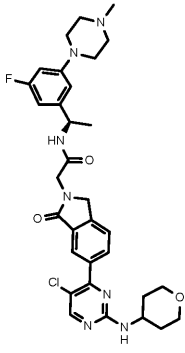
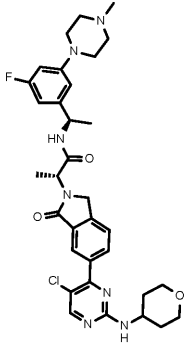
[4651]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1008		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	618
1009		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	637
1010		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일]에틸]아세트아미드	635

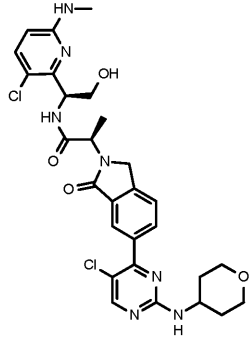
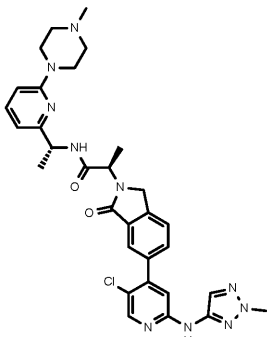
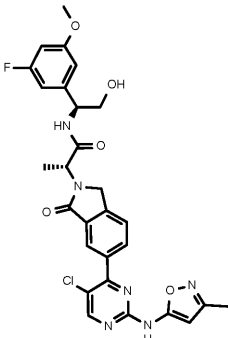
[4652]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1011		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	550
1012		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	651 [M-H] ⁺
1013		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	647

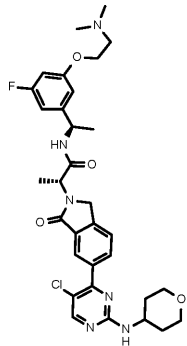
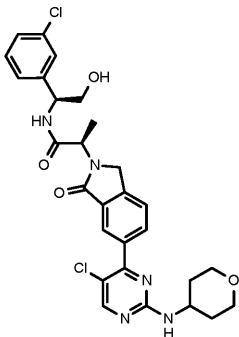
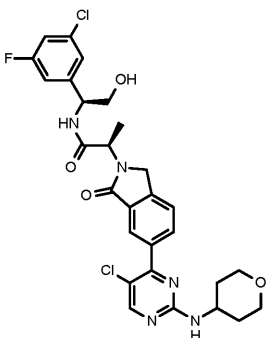
[4653]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1014		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}에틸]프로판아미드	647
1015		2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}에틸]아세트아미드	622
1016		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐}에틸]프로판아미드	634 [M-H] ⁺

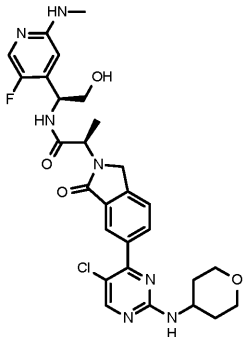
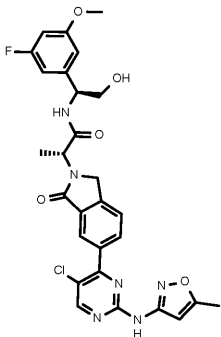
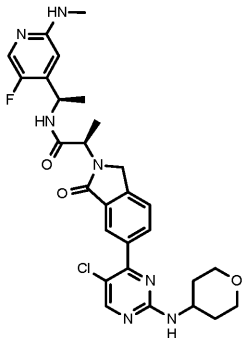
[4654]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1017		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	600
1018		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	615
1019		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(3-메틸-1,2-옥사줄-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	579 [M-H] ⁻

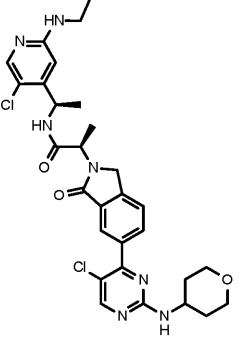
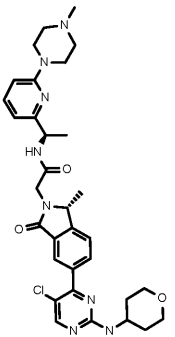
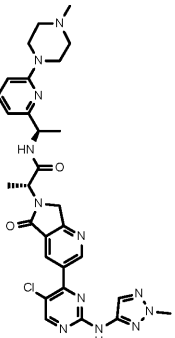
[4655]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1020		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로페닐}에틸]프로판아미드	625
1021		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	570
1022		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	588

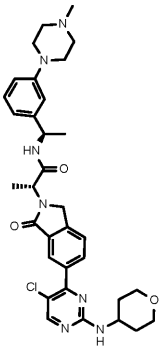
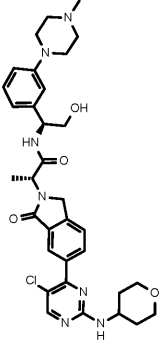
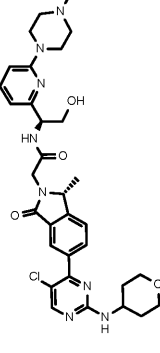
[4656]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1023		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[5-플루오로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	582 [M-H] ⁻
1024		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,2-옥사솔-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	579 [M-H] ⁻
1025		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[5-플루오로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	568

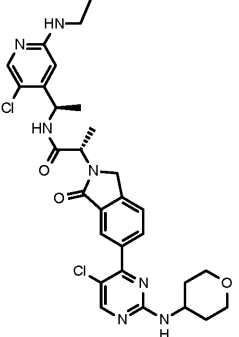
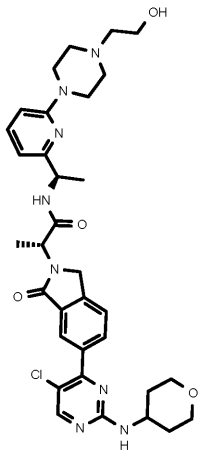
[4657]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1026		(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-[6-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]프로판아미드	598
1027		2-[(1R)-5-[5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	619
1028		(2R)-2-(3-[5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일]-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	617

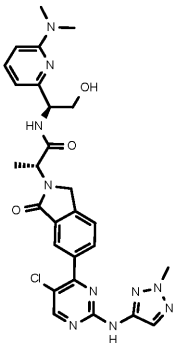
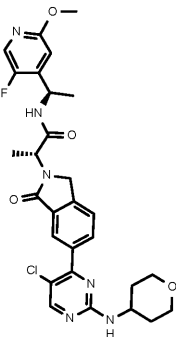
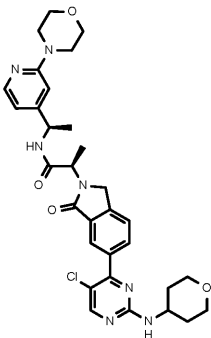
[4658]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1029		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	618
1030		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	634
1031		2-[(1R)-5-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-메틸-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]아세트아미드	635

[4659]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1032		(2S)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(에틸아미노)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	598
1033		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	649

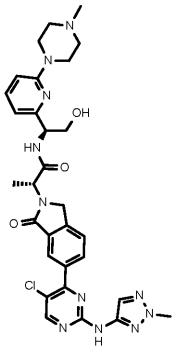
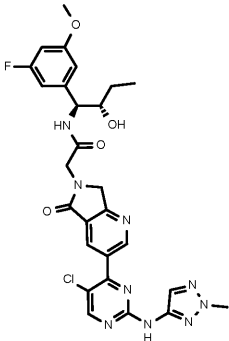
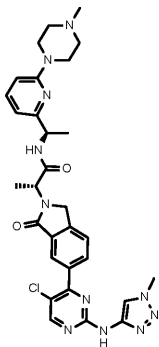
[4660]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1034		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	575 [M-H] ⁺
1035		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	569
1036		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	606

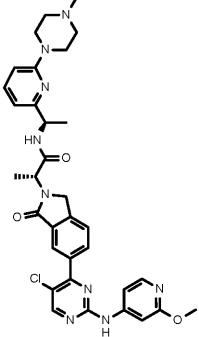
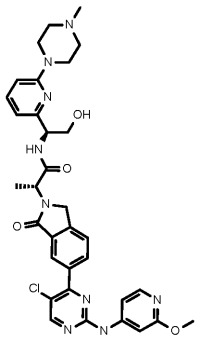
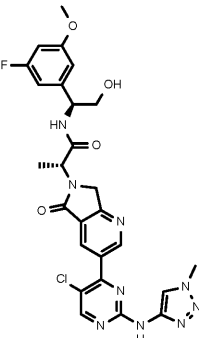
[4661]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1037		(2R)-N-[(1R)-1-[5-클로로-2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	638 [M-H] ⁻
1038		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메톡시피리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	642
1039		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	619

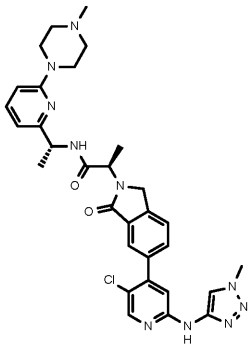
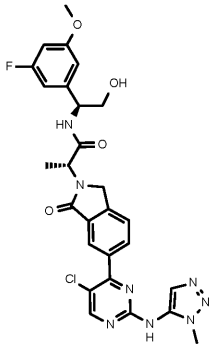
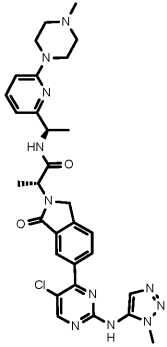
[4662]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1040		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	632
1041		2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S,2S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시부틸]아세트아미드	596
1042		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	616

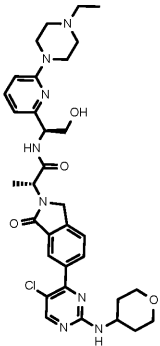
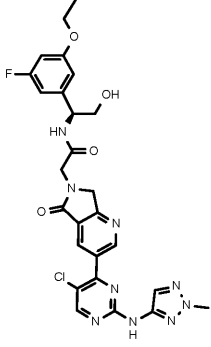
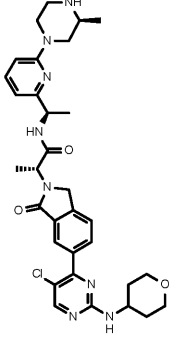
[4663]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1043		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	642
1044		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	658
1045		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	582

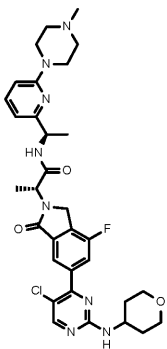
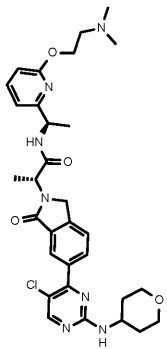
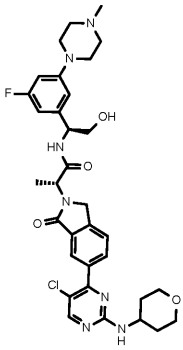
[4664]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1046		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	613 [M-H] ⁺
1047		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	581
1048		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	616

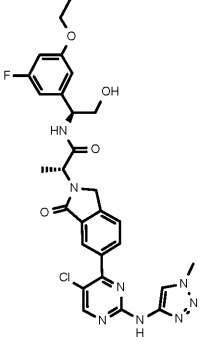
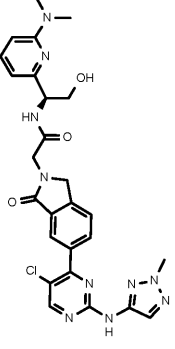
[4665]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1049		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	649
1050		2-(3-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피콜로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]아세트아미드	582
1051		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	619

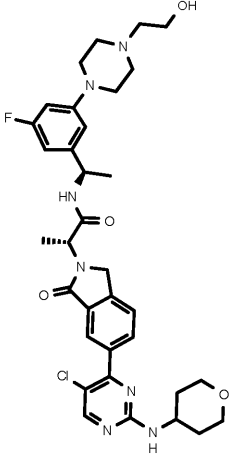
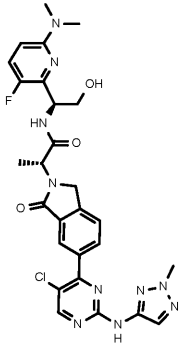
[4666]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1052		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-4-플루오로-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	637
1053		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-[2-(디메틸아미노)에톡시]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	608
1054		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드	650

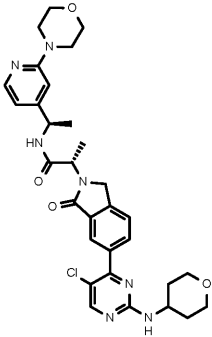
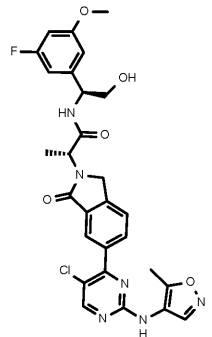
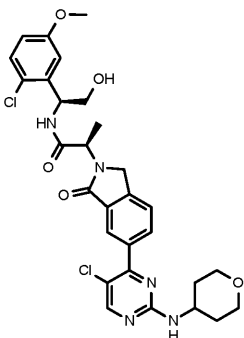
[4667]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1055		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	595
1056		2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]아세트아미드	561 [M-H] ⁺

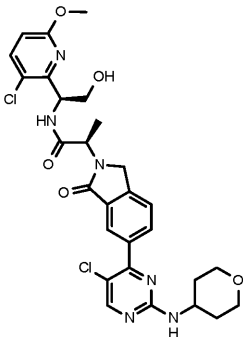
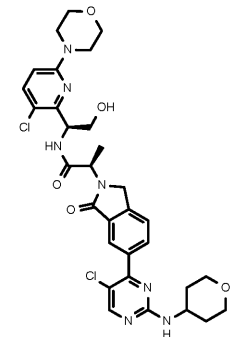
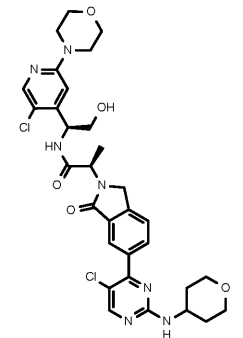
[4668]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1057		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(3-플루오로-5-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]에틸)에틸]프로판아미드	664 [M-H] ⁺
1058		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)-3-플루오로피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	[M-H] ⁺ 593

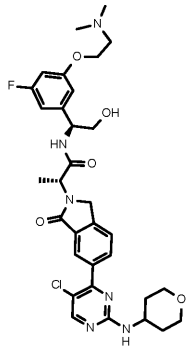
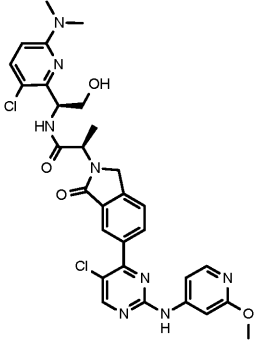
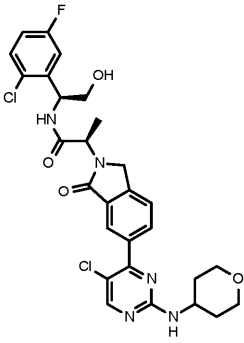
[4669]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1059		(2S)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]에틸]프로판아미드	606
1060		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(5-메틸-1,2-옥사졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	581
1061		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-클로로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 598

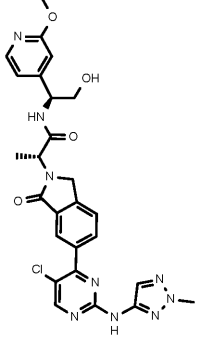
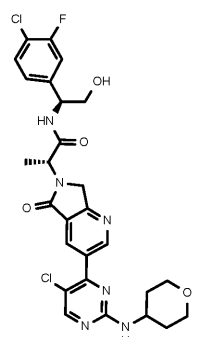
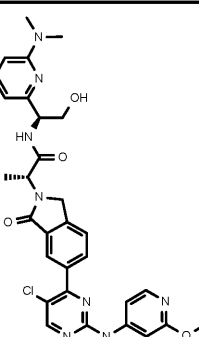
[4670]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1062		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-6-메톡시피리딘-2-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 599
1063		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 654
1064		(2R)-N-[(1S)-1-[5-클로로-2-(모르폴린-4-일)피리딘-4-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	M-H 645

[4671]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1065		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-5-플루오로페닐}-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 639
1066		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{3-클로로-6-(디메틸아미노)피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 635
1067		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-클로로-5-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	588

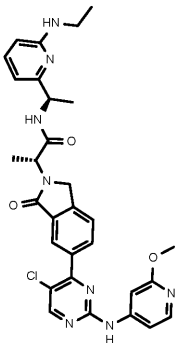
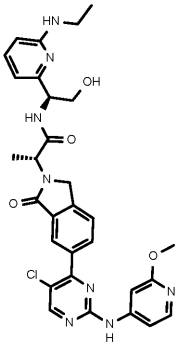
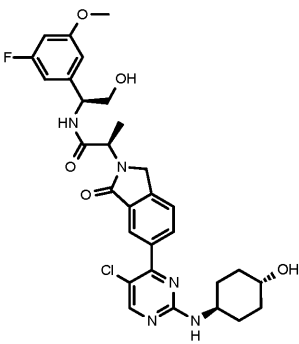
[4672]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1068		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	564
1069		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	589
1070		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	603

[4673]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1071		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	590
1072		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	558
1073		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2R)-1-히드록시프로판-2-일]아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 556

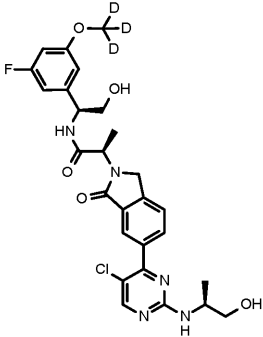
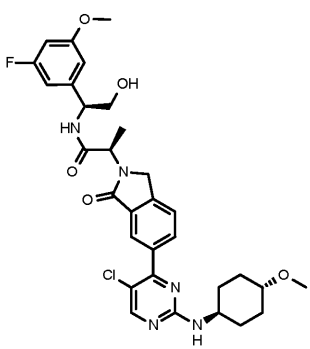
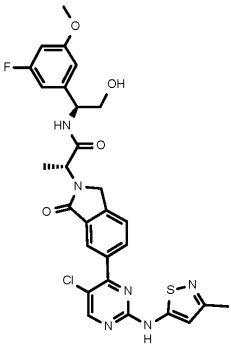
[4674]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1074		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	587
1075		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	603
1076		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 596

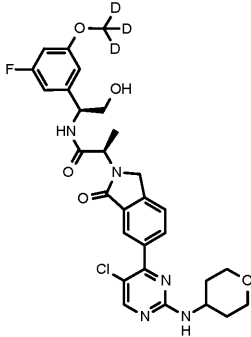
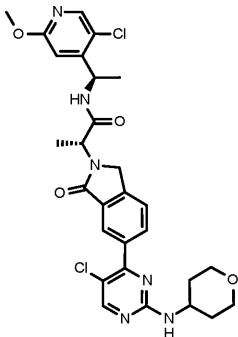
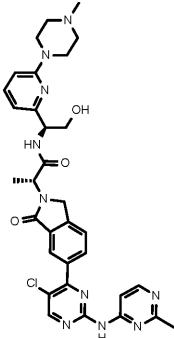
[4675]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1077		(2R)-2-(6-{5-[클로로-2-[(3-메틸-1,2-옥사줄-5-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	616
1078		(2R)-2-(6-{5-[클로로-2-[(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 596
1079		(2R)-2-(6-{5-[클로로-2-[(3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일}-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	556

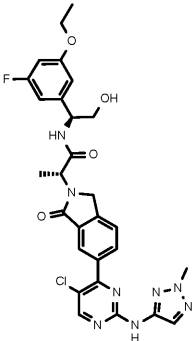
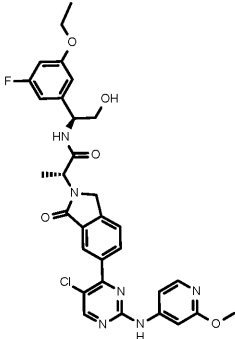
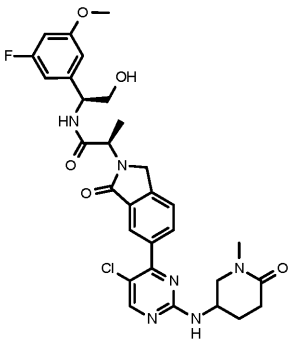
[4676]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1080		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1- 히드록시프로판-2- 일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)- 1-[3-플루오로-5- 트리플루오로메톡시페닐]-2- 히드록시에틸]프로판아미드	561
1081		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4- 메톡시시클로헥실]아미노)피리미딘-4- 일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌- 2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5- 메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	M-H 610
1082		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(3-메틸-1,2- 티아졸-5-일]아미노)피리미딘-4-일]-1- 옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)- N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)- 2-히드록시에틸]프로판아미드	597

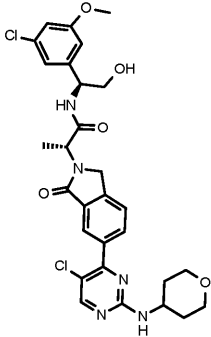
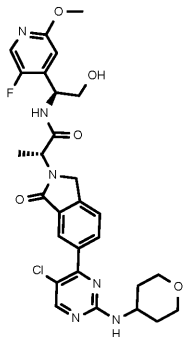
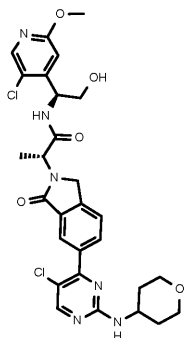
[4677]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1083		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-플루오로-5-트리플루오로메톡시페닐]-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 585
1084		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)에틸]프로판아미드	585
1085		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	643

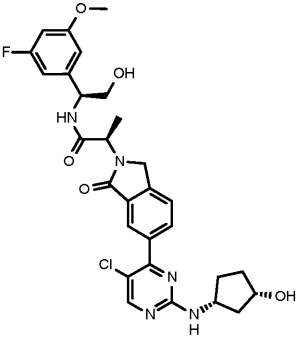
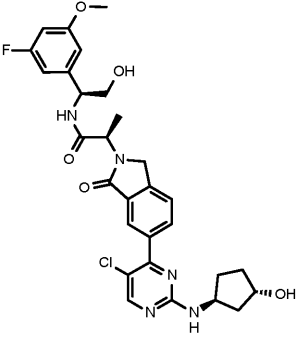
[4678]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 형식되지 않는 한
1086		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)프로판아미드	595
1087		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-에톡시-5-플루오로페닐)프로판아미드	621
1088		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)프로판아미드	609 [M-H] ⁻

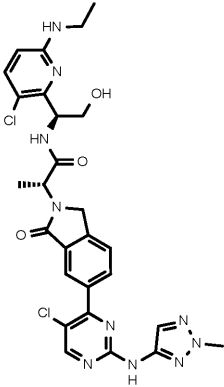
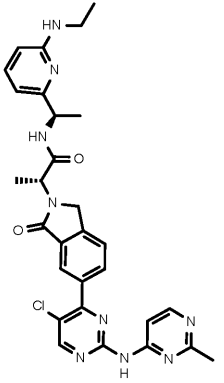
[4679]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1089		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-클로로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	598
1090		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	585
1091		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 599

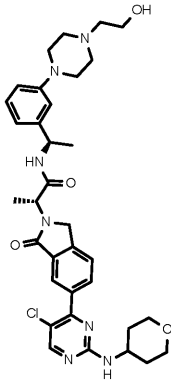
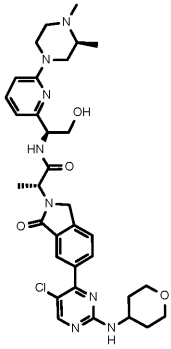
[4680]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1092		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(1R,3S)-3- 히드록시시클로헥틸]아미노]피리미딘- 4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로- 5-메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	M-H 이온 582
1093		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[[(1S,3S)-3- 히드록시시클로헥틸]아미노]피리미딘- 4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로- 5-메톡시페닐)-2- 히드록시에틸]프로판아미드	 582

[4681]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1094		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	611
1095		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	572

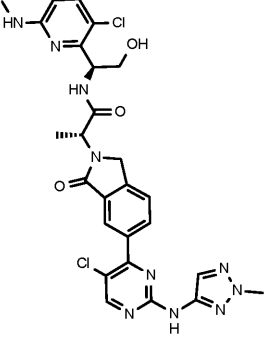
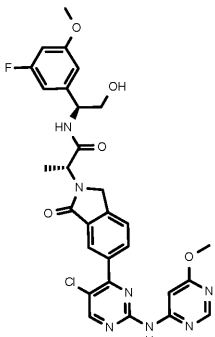
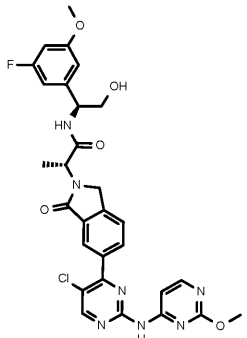
[4682]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1096		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]페닐}에틸]프로판아미드	648
1097		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드	M+H 649

[4683]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1098		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(3R)-1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 609
1099		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(3S)-1-메틸-6-옥소피페리딘-3-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 609
1100		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일]아미노)피리미딘-4-일]-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-(3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	581

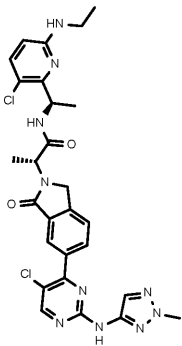
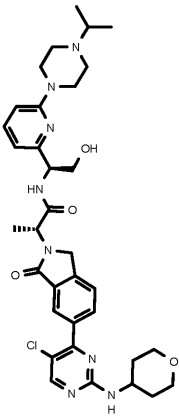
[4684]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1101		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[3-클로로-6-(메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	597
1102		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메톡시피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	608
1103		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	608

[4685]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1104		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-디메틸피페라진-1-일]피리딘-2-일}-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 647
1105		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-히드록시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	M-H 568
1106		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메톡시페리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸페닐)에틸]피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	659

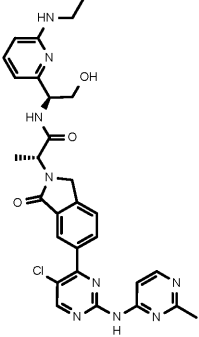
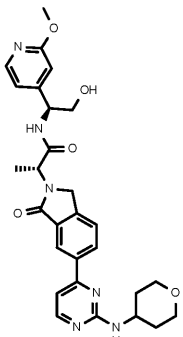
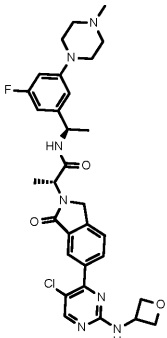
[4686]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1107		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-에틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-클로로-6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	595
1108		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-[4-(프로판-2-일)피롤라진-1-일]피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	M+H 663

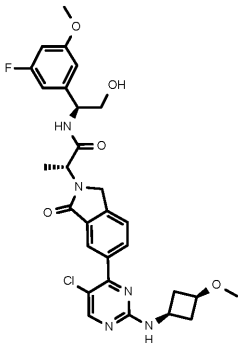
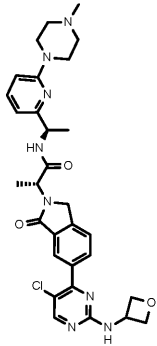
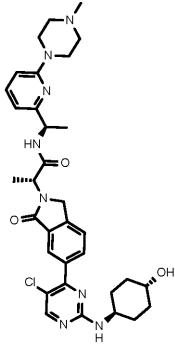
[4687]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1109		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(2-에톡시피리딘-4-일)-2-히드록시에틸]프로판아미드	579
1110		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(6-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	592
1111		(2R)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	550

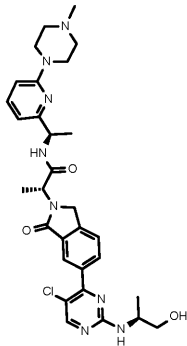
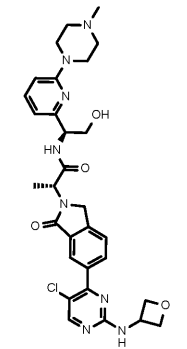
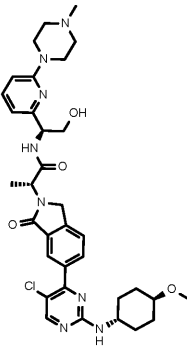
[4688]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1112		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	588
1113		(2R)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(2-메톡시피리딘-4-일)에틸]-2-(6-{2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	533
1114		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	608

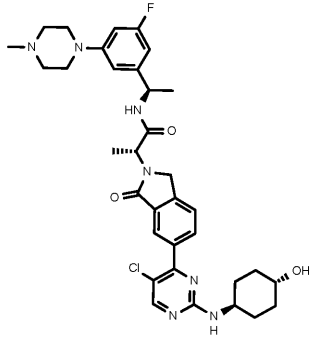
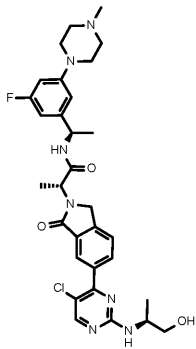
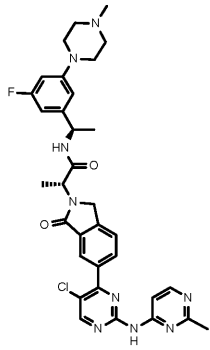
[4689]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1115		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[시스-3-메톡시시클로부틸]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	[M-H] ⁺ 582
1116		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	591
1117		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[[트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	633

[4690]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1118		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	593
1119		(2R)-2-[6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	607
1120		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1S)-2-히드록시-1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	663

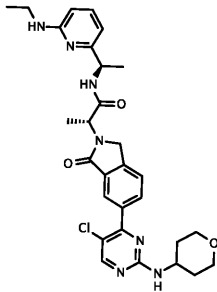
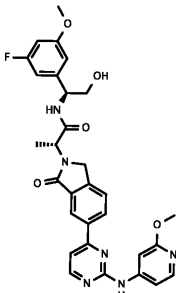
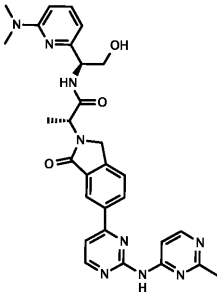
[4691]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1121		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	650
1122		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2S)-1-히드록시프로판-2-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	610
1123		(2R)-2-[6-(5-클로로-2-[(2-메틸피리미딘-4-일]아미노}피리미딘-4-일)-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일]-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	644

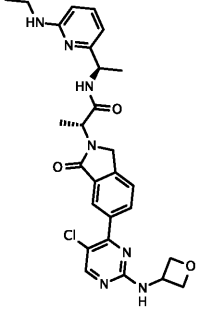
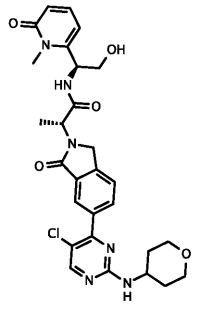
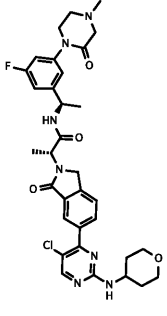
[4692]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1124		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	594
1125		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]프로판아미드	552
1126		(2R)-2-(3-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]프로판아미드	585

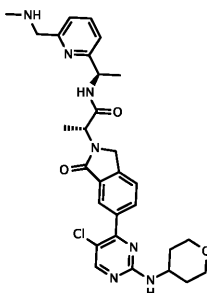
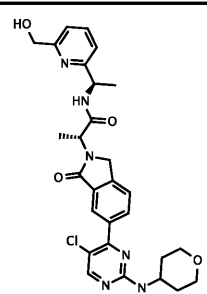
[4693]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1127		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	564
1128		(2R)-N-[(1S)-1-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(2-메톡시피리딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	573
1129		(2R)-N-[(1S)-1-[6-(디메틸아미노)피리딘-2-일]-2-히드록시에틸]-2-(6-{2-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)프로판아미드	554

[4694]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1130		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥세탄-3-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[6-(에틸아미노)피리딘-2-일]에틸]프로판아미드	536
1131		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1S)-2-히드록시-1-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-일)에틸]프로판아미드	567
1132		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-[3-플루오로-5-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐]에틸]프로판아미드	648 [M-H] ⁺

[4695]

실시예	구조	명칭	MS 데이터 [M+H] ⁺ 명시되지 않는 한
1133		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(메틸아미노)메틸]피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	564
1134		(2R)-2-(6-{5-클로로-2-[(옥산-4-일)아미노]피리미딘-4-일}-1-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-2-일)-N-[(1R)-1-{6-[(히드록시메틸)피리딘-2-일}에틸]프로판아미드	551

[4696]

[4697]

생물학적 활성

[4698]

실시예 A

[4699]

ERK2 시험관내 억제 검정

[4700]

본 발명의 화합물의 억제 활성은 하기 기재된 프로토콜을 사용하여 결정하였다.

[4701]

ERK2 효소 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))의 활성은 녹색 형광 단백질로 표지된 활성화 전사 인자 2 (ATF2-GFP) (라이프 테크놀로지스)의 말단절단된 버전의 인산화를 측정하는 시간-분해 형광 포맷을 사용하여 결정하였다. 50 mM 트리스 pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% 트리톤 X-100, 1mM DTT, 2.5% DMSO, 0.4 μM ATF2-GFP, 20 μM ATP 및 0.25 nM ERK2를 함유하는 검정 반응을 화합물의 존재 하에 설정하고, 실온에서 30분 동안 진행되도록 하였다. 이어서, 반응을 TR-FRET 희석 완충제 (라이프 테크놀로지스), 25mM EDTA 및 2 nM Tb-Anti-pATF2 (Thr71)를 (라이프 테크놀로지스)를 사용하여 정지시켰다. 적어도 30분의 추가적 인큐베이션 기간 후에, 형광을 페라스타 판독기 (란타스크린 광학 모듈; 여기 340 nm, 방사 520 nm (채널 A), 495 nm (채널 B))에서 판독하였다. A와 B 카운트 사이의 비는 신호를 계산하는데 사용하였다. IC₅₀ 값은 S자형 용량 반응 방정식 (프리즘 그래프패드 소프트웨어(Prism GraphPad software), 미국 캘리포니아주 라 줄라)를 사용하여 계산하였다.

[4702]

ERK2를 사용하는 검정에서, 실시예 125, 127, 162, 181, 183, 289, 299, 310 및 939의 화합물은 1 μM 내지 10 μM의 범위에서 IC₅₀ 값을 갖고, ERK2에 대한 검정에서 10 μM의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제를 제공하거나, 또는 ERK2에 대한 검정에서 (3 μM의 농도에서의 활성의 억제 수준을 기초로) 10 μM의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제를 제공하는 것으로 예상될 것이다.

[4703]

실시예 1, 12, 24, 28, 30, 36, 37, 44, 45, 51, 61, 65, 69, 71, 73, 89, 92, 106, 109, 111, 113, 114, 118, 119, 121, 124, 126, 129, 133, 135, 138, 139, 140, 143, 156, 158, 159, 160, 161, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 178, 180, 182, 184, 185, 187, 189, 191, 198, 199, 204, 215, 222, 223, 243, 251, 255, 258, 279, 285, 296, 297, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 314, 331, 363, 378, 382, 404,

411, 414, 483, 486, 492, 494, 496, 501, 503, 513, 515, 520, 521, 528, 530, 532, 534, 536, 541, 546, 551, 553, 556, 572, 576, 577, 581, 594, 617, 618, 620, 680, 706, 709, 719, 724, 737, 749, 750, 752, 762, 766, 793, 794, 821, 874, 893, 917, 937, 938, 967, 978, 991, 993, 994, 1006, 1013, 1014, 1059 및 1113의 화합물은 0.1 μM 내지 1 μM 의 범위에서 IC_{50} 값을 갖거나, 1 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제 를 제공하거나, 또는 ERK2에 대한 검정에서 (0.10 μM 의 농도에서의 활성의 억제의 수준을 기초로) 1 μM 의 농도 에서 적어도 50% 활성의 억제를 제공하는 것으로 예상될 것이다.

[4704]

실시예 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 29, 31, 32, 33, 39, 41, 43, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 58, 60, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 75, 77, 81, 83, 88, 90, 91, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 108, 110, 112, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 153, 154, 155, 157, 163, 164, 165, 168, 175, 176, 177, 179, 186, 188, 190, 200, 202, 203, 205, 206, 208, 211, 212, 213, 216, 217, 218, 220, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 233, 236, 238, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 254, 256, 257, 259, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 281, 286, 288, 292, 293, 295, 300, 304, 311, 312, 313, 315, 320, 329, 330, 334, 338, 339, 340, 343, 345, 346, 350, 353, 361, 362, 364, 368, 373, 374, 375, 376, 377, 379, 380, 387, 388, 389, 394, 401, 405, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 416, 417, 418, 419, 420, 424, 426, 427, 438, 439, 440, 441, 446, 449, 464, 467, 470, 472, 473, 474, 479, 484, 485, 487, 489, 490, 491, 493, 497, 502, 505, 506, 507, 508, 516, 518, 519, 523, 524, 531, 533, 535, 537, 539, 544, 547, 550, 552, 557, 559, 561, 562, 564, 566, 568, 569, 570, 573, 578, 579, 580, 582, 584, 585, 586, 587, 589, 590, 592, 595, 599, 605, 607, 610, 611, 619, 622, 632, 636, 637, 638, 645, 646, 647, 648, 649, 655, 659, 662, 664, 667, 668, 670, 679, 682, 690, 691, 695, 714, 718, 723, 725, 726, 731, 733, 734, 741, 744, 745, 748, 751, 755, 758, 761, 764, 770, 771, 773, 775, 778, 790, 791, 792, 796, 797, 813, 829, 832, 833, 839, 842, 854, 866, 879, 884, 885, 889, 899, 901, 904, 905, 906, 916, 933, 946, 948, 955, 969, 998, 1009, 1012, 1028, 1032, 1055, 1082, 1084 및 1091의 화합물은 0.01 μM 내지 0.1 μM 범위의 IC_{50} 값을 갖고, 0.1 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제를 제공하거나, 또는 ERK2에 대한 검정에서 (0.0030 μM 또는 0.010 μM 의 농도에서의 활성의 억제의 수준을 기초로) 0.1 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제를 제공하는 것으 로 예상될 것이다.

[4705]

실시예 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 705, 707, 708, 711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954,

956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 609, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134의 화합물은 0.001 μM 내지 0.01 μM 범위에서 IC_{50} 값을 갖거나, 0.01 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제제를 제공하거나, 또는 ERK2에 대한 검정에서 (0.00050 μM , 0.0010 μM 또는 0.0030 μM 의 농도에서의 활성의 억제 수준을 기초로) 0.01 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제제를 제공하는 것으로 예상될 것이다.

[4706]

실시예 B

[4707]

항증식 활성

[4708]

본 발명의 화합물의 항증식 활성은 인간 흑색종 세포주 A375의 성장을 억제하는 화합물의 능력을 측정함으로써 결정된다.

[4709]

세포 증식은 미토콘드리아 활성에 반응하여 레사주린 (알라마르 블루(Alamar Blue))의 레조루핀으로의 전환을 측정함으로써 결정된다 (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). A375 세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션, 영국 테딩톤)를 둘베코 변형 이글 배지 + 10 % FBS에서 성장시켰다. 흑색 96-웰 납작-바닥 플레이트 중 각 웰은 화합물을 처리하기 하루 전에 완전 배양 배지 200 μl 중 2×10^3 세포로 시딩하였다. 세포를 20 μl 알라마르 블루의 첨가 전에 4일 동안 0.1% (v/v) 디메틸 술폭시드 (DMSO)에서 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 플레이트를 37°C에서 추가의 6시간 인큐베이션한 후에 스펙트라맥스 제미니(Spectramax Gemini) 판독기 (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices); 여기 535 nm, 방출 590 nm)에서 판독하였다. GI_{50} 값은 S자형 용량 반응 방정식 (프리즘 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 줄라)을 사용하여 계산하였다.

[4710]

A375를 사용하는 검정에서, 실시예 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 29, 41, 42, 46, 49, 50, 51, 53, 58, 60, 62, 68, 78, 81, 88, 97, 98, 100, 102, 108, 110, 112, 115, 116, 120, 122, 124, 128, 130, 134, 137, 144, 145, 146, 147, 149, 154, 155, 157, 158, 163, 165, 168, 170, 174, 176, 177, 179, 184, , 368, 405, 407, 410, 412, 417, 418, 426, 438, 439, 445, 449, 471, 481, 483, 485, 553, 564, 566, 569, 578, 582, 599, 619, 632, 636, 771, 776, 913, 920, 932 및 1055의 화합물은 1 μM 내지 10 μM 의 범위에서 GI_{50} 값을 갖거나, 10 μM 의 농도에서 적어도 50% 성장의 억제제를 제공하거나, 또는 A375에 대한 검정에서 (1 μM 의 농도에서의 활성의 억제의 수준을 기초로) 10 μM 의 농도에서 적어도 50% 활성의 억제제를 제공하는 것으로 예상될 것이다.

[4711]

A375를 사용하는 검정에서, 실시예 2, 3, 4, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 43, 47, 48, 54, 55, 56, 57, 59, 63, 64, 66, 67, 70, 72, 74, 75, 76, 82, 83, 84, 85, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 107, 117, 141, 148, 150, 151, 152, 153, 164, 175, 186, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 221, 237, 287, 294, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 328, 337, 369, 371, 381, 383, 386, 389, 398, 401, 406, 413, 415, 416, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 437, 440, 441, 442, 447, 453, 455, 469, 470, 473, 476, 477, 479, 480, 487, 488, 495, 497, 498, 500, 511, 538, 540, 547, 548, 549, 550, 552, 555, 558, 559, 560, 561, 563, 565, 567, 568, 570, 571, 573, 574, 575, 580, 600, 601, 602, 603, 605, 606, 607, 630, 637, 638, 639, 640, 643, 654, 655, 656, 657, 666, 693, 703, 712, 716, 717, 719, 720, 727, 731, 737, 738, 746, 747, 756, 774, 785, 786, 787, 790, 798, 800, 801, 813, 816, 830, 834, 836, 839, 840, 846, 848, 849, 855, 867, 875, 876, 883, 886, 889, 901, 918, 919, 921, 926, 927, 928, 929, 940, 946, 949, 950, 956, 960, 961, 962, 968, 975, 977, 981, 983, 985, 986, 987, 996, 1001, 1002, 1003, 1004, 1008, 1011, 1014, 1015, 1018, 1020, 1027, 1038, 1039, 1042, 1045, 1046, 1047, 1048, 1050, 1051, 1053, 1065, 1073, 1077, 1078, 1113, 1117, 1118, 1121, 1123, 1124, 1132 및 1134의 화합물은 0.1 μM 내지 1 μM 범위에서 GI_{50} 값을 갖거나, 1 μM 의 농도에서 적어도 50% 성장의 억제제를 제공하거나, 또는 A375에 대한 검정에서 (0.30 μM 의 농도에서의 활성의 억제의 수준을 기초로) 1 μM 의 농

도에서 적어도 50% 활성의 억제제를 제공하는 것으로 예상될 것이다.

[4712] A375를 사용하는 검정에서, 실시예 52, 77, 79, 80, 86, 192, 209, 232, 240, 261, 264, 265, 271, 282, 283, 291, 292, 316, 324, 325, 326, 327, 334, 335, 336, 342, 347, 348, 349, 351, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 367, 370, 372, 385, 390, 392, 393, 395, 399, 400, 402, 403, 422, 425, 431, 432, 444, 448, 451, 452, 459, 460, 467, 475, 478, 482, 499, 504, 508, 510, 517, 525, 539, 554, 562, 579, 591, 593, 598, 609, 611, 612, 613, 614, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 633, 634, 635, 641, 642, 644, 645, 648, 650, 653, 658, 659, 663, 664, 665, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 681, 682, 687, 688, 689, 692, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 705, 708, 711, 713, 715, 721, 722, 728, 734, 735, 740, 743, 753, 754, 755, 759, 763, 765, 767, 768, 770, 777, 780, 781, 783, 784, 788, 789, 799, 802, 803, 804, 805, 806, 809, 810, 811, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 831, 835, 837, 838, 841, 843, 847, 850, 851, 852, 853, 856, 857, 858, 860, 861, 864, 865, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 877, 878, 882, 887, 888, 890, 894, 895, 896, 897, 898, 900, 902, 903, 907, 908, 912, 914, 915, 922, 924, 925, 931, 935, 936, 941, 942, 943, 944, 945, 952, 953, 954, 957, 958, 959, 963, 964, 965, 966, 970, 971, 972, 973, 974, 976, 979, 980, 982, 984, 988, 989, 990, 992, 995, 999, 1000, 1005, 1007, 1016, 1019, 1023, 1024, 1025, 1026, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1040, 1041, 1043, 1044, 1049, 1052, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1064, 1066, 1067, 1068, 1069, 1071, 1072, 1074, 1075, 1076, 1079, 1080, 1081, 1082, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1114, 1115, 1116, 1119, 1120, 1122 및 1126의 화합물은 0.01 μM 내지 0.1 μM 범위에서 GI_{50} 값을 갖거나, 또는 0.1 μM 의 농도에서 적어도 50% 성장의 억제제를 제공한다.

[4713] A375를 사용하는 검정에서, 실시예 262, 284, 303, 333, 345, 346, 434, 443, 446, 450, 456, 457, 458, 461, 462, 463, 465, 544, 545, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 592, 596, 597, 598, 609, 647, 649, 652, 667, 675, 683, 684, 685, 686, 690, 694, 742, 757, 769, 782, 808, 812, 815, 859, 862, 880, 881, 891, 892, 909, 910, 911, 923, 930, 934, 947, 951, 997, 1017, 1021, 1022, 1061, 1062, 1063, 1070, 1083, 1125, 1127, 1128, 1129 및 1130의 화합물은 0.001 μM 내지 0.01 μM 의 범위에서 GI_{50} 값을 갖거나, 또는 0.01 μM 의 농도에서 적어도 50% 성장의 억제제를 제공한다.

[4714] 실시예 A에서 시험된 화합물에 대한 개별적 IC_{50} 값은 하기 표에서 기재된다.

실시예	ERK2 IC_{50} (μM)	실시예	ERK2 IC_{50} (μM)	실시예	ERK2 IC_{50} (μM)
1	0.21	2	0.0030	3	0.0039
4	0.0053	5	0.027	6	0.027
7	46% @ 0.0030	8	0.063	9	0.067
10	0.057	11	0.0019	12	0.27
13	0.014	14	0.016	15	0.023
16	0.0059	17	0.061	18	0.038
19	0.0068	20	0.035	21	0.0050
22	0.0028	23	0.025	24	0.11
25	0.0069	26	0.010	27	0.0039
28	0.29	29	0.014	30	0.19
31	0.044	32	0.10	33	0.031

[4715]

34	0.0063	35	0.0079	36	0.77
37	0.13	38	0.0035	39	0.038
40	0.0064	41	0.035	42	0.0058
43	0.014	44	0.13	45	0.11
46	0.094	47	0.027	48	0.0088
49	0.045	50	0.020	51	0.17
52	0.062	53	0.027	54	0.027
55	0.0048	56	0.010	57	0.010
58	0.020	59	0.0034	60	0.083
61	0.160	62	0.032	63	0.019
64	0.015	65	0.15	66	0.034
67	48% @ 0.0030	68	0.061	69	0.11
70	0.041	71	0.18	72	0.0068
73	0.50	74	0.0065	75	0.02
76	0.0040	77	0.021	78	0.0052
79	49% @ 0.0010	80	0.0043	81	0.012
82	0.0099	83	0.032	84	0.0097
85	0.0060	86	0.0028	87	0.0040
88	0.016	89	0.20	90	0.043
91	0.056	92	0.14	93	53% @ 0.0030
94	0.0072	95	0.0065	96	0.0028
97	0.04	98	0.012	99	0.057
100	0.020	101	0.0046	102	0.074
103	0.0039	104	0.012	105	0.038
106	0.12	107	0.051	108	0.023
109	0.12	110	0.016	111	0.34

[4716]

112	0.019	113	1.0	114	0.36
115	0.012	116	0.024	117	0.072
118	0.87	119	0.12	120	0.091
121	0.62	122	0.018	123	0.072
124	0.12	125	1.2	126	0.36
127	5.2	128	0.011	129	0.11
130	0.035	131	0.025	132	0.023
133	0.17	134	0.057	135	0.14
136	0.069	137	0.0087	138	0.16
139	0.16	140	0.12	141	0.009
142	0.033	143	0.17	144	0.023
145	0.032	146	0.034	147	0.09
148	0.029	149	0.032	150	0.010
151	0.0023	152	0.0044	153	0.011
154	0.014	155	0.098	156	0.11
157	0.030	158	0.13	159	40% @ 0.30
160	0.49	161	0.21	162	2.0
163	0.048	164	0.059	165	0.083
166	0.14	167	0.69	168	0.048
169	0.47	170	0.11	171	0.12
172	0.24	173	1.0	174	0.14
175	0.09	176	0.081	177	0.082
178	0.22	179	0.084	180	0.19
181	1.2	182	0.39	183	1.4
184	0.17	185	0.22	186	0.030
187	54% @ 1.0	188	41% @ 0.030	189	0.45

[4717]

190	0.036	191	0.32	192	0.0068
193	0.0051	194	0.0094	195	0.0051
196	0.0034	197	0.004	198	0.11

199	0.3
200	0.053
201	0.01
202	0.041
203	0.014
204	0.21
205	0.012
206	0.014
207	0.0062
208	0.015
209	0.0033
210	0.01
211	0.019
212	0.013
213	0.095
214	0.01
215	0.33
216	0.022
217	0.042
218	0.014
219	0.01

220	0.021
221	0.0047
222	0.11
223	0.16
224	0.023
225	0.024
226	0.023
227	0.013
228	0.045
229	0.033
230	0.01
231	0.048
232	0.0018
233	0.033
234	0.01
235	0.0085
236	0.022
237	0.0069
238	0.015
239	0.0097
240	0.0061

241	0.0093
242	0.0086
243	0.65
244	0.0078
245	0.038
246	0.033
247	0.054
248	0.038
249	0.078
250	0.074
251	0.27
252	0.031
253	0.023
254	0.016
255	0.31
256	0.06
257	0.026
258	0.25
259	0.06
260	0.0065
261	54% @ 0.0010μM

[4718]

262	0.0021
263	0.0057
264	0.0025
265	57% @ 0.0030μM
266	0.008
267	0.058
268	0.1
269	0.028
270	0.036
271	0.0054
272	0.012
273	0.036
274	0.061
275	0.039
276	0.1
277	0.079
278	0.031
279	0.38
280	0.0048
281	0.044
282	0.0024
283	0.0026
284	39% @ 0.0010μM
285	0.2
286	0.032

287	0.004
288	0.016
289	0.0063
290	0.0085
291	0.0031
292	48% @ 0.0030μM
293	0.019
294	0.002
295	0.018
296	0.16
297	0.2
298	1.8
299	1.2
300	0.053
301	0.18
302	0.14
303	0.002
304	0.015
305	0.45
306	0.72
307	0.21
308	0.36
309	0.12
310	1.3
311	0.023

312	0.035
313	0.088
314	0.42
315	0.014
316	71% @ 0.0010μM
317	0.0037
318	0.0049
319	0.0059
320	0.011
321	0.0078
322	0.0026
323	0.0021
324	0.0019
325	48% @ 0.0010μM
326	40% @ 0.0010μM
327	40% @ 0.0010μM
328	0.0046
329	0.029
330	0.092
331	0.23
332	59% @ 3.0μM
333	51% @ 0.00050μM, 51% @ 0.0010μM
334	62% @ 0.0030μM
335	0.0029
336	0.0016

[4719]

337	0.0071
338	0.022
339	0.021
340	0.1
341	0.0038
342	0.0028
343	0.013
344	0.0098
345	57% @ 0.0030μM
346	45% @ 0.0030μM
347	0.0032
348	0.0031
349	0.0047
350	0.054
351	0.0035
352	0.0067
353	0.031
354	0.0052
355	0.0047
356	0.0044
357	0.0038
358	0.0056
359	0.0042
360	0.0039
361	0.035

362	0.016
363	0.22
364	0.08
365	0.0079
367	0.0043
368	0.011
369	0.0056
370	0.0026
371	45% @ 0.0010μM
372	44% @ 0.0010μM
373	0.015
374	0.035
375	0.025
376	0.053
377	0.05
378	0.14
379	0.027
380	0.011
381	0.0052
382	0.13
383	0.0017
384	0.0084
385	41% @ 0.0010μM
386	0.00363
387	0.018

388	0.011
389	55% @ 0.0030μM
390	0.0036
391	0.009
392	0.003
393	0.0042
394	0.034
395	0.0029
396	0.0089
397	0.0069
398	0.0034
399	0.0026
400	0.0024
401	51% @ 0.0030μM
402	0.0036
403	49% @ 0.0030 μM
404	0.32
405	0.033
406	0.0085
407	0.027
408	0.1
409	0.032
410	0.059
411	0.35
412	0.026

[4720]

413	0.017
414	0.11
415	0.007
416	0.03
417	0.024
418	0.022
419	0.011
420	0.062
421	0.0079
422	0.0042
423	0.0053
424	0.013
425	0.0029
426	0.036
427	0.027
428	0.0055
429	0.0045
430	0.0035
431	0.0037
432	42% @ 0.0010 μ M
433	0.0069
434	57% @ 0.0010 μ M
435	0.0064
436	0.0076
437	0.01

438	0.053
439	0.052
440	0.042
441	0.016
442	0.0069
443	0.0019
444	0.0023
445	48% @ 0.0010 μ M
446	0.09
448	0.0051
449	0.055
450	0.0016
451	0.0017
452	37% @ 0.0010 μ M
453	0.0064
454	0.009
455	0.0033
456	43% @ 0.0010 μ M
457	54% @ 0.0010 μ M
458	55% @ 0.0010 μ M
459	51% @ 0.0010 μ M
460	0.0025
461	43% @ 0.0010 μ M
462	0.0021
463	0.002

464	0.087
465	0.0032
466	0.007
467	52% @ 0.0030 μ M
469	0.0054
470	0.04
471	0.01
472	0.036
473	0.012
474	0.078
475	0.0033
476	0.0052
477	0.01
478	0.0024
479	0.016
480	0.0028
481	0.0082
482	0.003
483	0.19
484	0.082
485	0.021
486	0.15
487	0.021
488	0.0047
489	0.066

[4721]

490	0.033	515	0.25	541	0.15
491	0.062	516	0.014	542	0.0025
492	0.15	517	0.0034	543	0.009
493	0.03	518	0.051	544	60% @ 0.0030μM
494	0.11	519	0.016	545	0.0017
495	0.0094	520	0.38	546	0.2
496	0.18	521	0.66	547	0.035
497	0.012	522	0.0054	548	0.005
498	0.0022	523	0.023	549	0.0084
499	0.0035	524	0.049	550	0.055
500	0.0073	525	0.0051	551	0.14
501	0.24	526	0.0069	552	0.031
502	0.052	528	0.15	553	0.12
503	0.17	529	0.0078	554	0.0021
504	0.0024	530	0.48	555	0.0066
505	0.027	531	0.029	556	0.11
506	0.06	532	0.23	557	0.1
507	0.028	533	0.046	558	0.0085
508	61% @ 0.0030μM	534	0.29	559	0.017
509	0.0029	535	0.014	560	0.0046
510	0.0028	536	0.14	561	0.018
511	0.0036	537	0.02	562	61% @ 0.0030μM
512	0.0082	538	0.01	563	0.01
513	0.2	539	53% @ 0.0030μM	564	0.016
514	0.0065	540	0.0028	565	0.0048

[4722]

566	0.03
567	0.005
568	0.031
569	0.045
570	0.021
571	0.006
572	0.32
573	0.015
574	0.008
575	0.0086
576	0.27
577	0.15
578	0.046
579	0.051
580	0.015
581	0.17
582	0.041
583	40% @ 0.0010μM, 55% @ 0.0030μM
584	48% @ 0.0030μM
585	65% @ 0.0030μM
586	57% @ 0.0030μM
587	35% @ 0.0010μM
588	0.002
589	0.011
590	0.035

591	0.0033
592	38% @ 0.0030μM
593	0.0029
594	0.39
595	0.097
596	0.0019
597	0.0029
598	43% @ 0.0010μM
599	0.015
600	0.0085
601	0.0089
602	0.0036
603	0.0043
604	0.008
605	0.011
606	0.0048
607	32% @ 0.0030μM
608	0.005
609	47% @ 0.0010μM, 50% @ 0.0030μM
610	0.057
611	62% @ 0.0030μM
612	0.0034
613	0.0025
614	0.004
615	0.0013

616	0.0023
617	0.38
618	0.13
619	0.087
620	0.52
621	0.0017
622	60% @ 0.0030μM
623	41% @ 0.0010μM
624	43% @ 0.0010μM
625	0.0027
626	41% @ 0.0010μM
627	0.0059
628	0.004
629	0.0037
630	0.0075
631	0.0067
632	0.013
633	0.006
634	0.0034
635	0.0021
636	0.021
637	0.021
638	42% @ 0.0030μM
639	0.0055
640	0.0038

[4723]

641	42% @ 0.0010μM
642	0.0017
643	0.0065
644	0.0021
645	55% @ 0.0030μM
646	0.016
647	47% @ 0.0030μM
648	45% @ 0.0030μM
649	50% @ 0.0030μM
650	0.0051
651	0.0061
652	0.0032
653	0.0026
654	0.0026
655	54% @ 0.0030μM
656	0.0024
657	0.0023
658	0.0044
659	46% @ 0.0030μM
660	0.0064
661	0.0099
662	0.015
663	0.0024
664	62% @ 0.0030μM
665	0.003

666	0.0094
667	0.029
668	0.035
669	0.0028
670	42% @ 0.0030μM
671	0.0046
672	42% @ 0.0010μM
673	0.0051
674	0.0025
675	0.0013
676	0.0083
677	0.0062
678	0.0092
679	0.015
680	44% @ 0.10μM
681	0.0034
682	60% @ 0.0030μM
683	0.003
684	0.003
685	0.0025
686	0.0027
687	0.0028
688	0.0026
689	0.0026
690	63% @ 0.0030μM

691	0.031
692	0.0032
693	0.0046
694	0.0025
695	0.03
696	0.0035
697	0.0020
698	0.0023
699	37% @ 0.0010 μM
701	44% @ 0.0030 μM
702	65% @ 0.0030 μM
703	0.0074
705	37% @ 0.0010 μM
706	0.77
707	0.01
708	61% @ 0.0030 μM
709	0.37
711	0.0024
712	0.009
713	55% @ 0.0030 μM
714	36% @ 0.010 μM
715	60% @ 0.0010 μM
716	0.003
717	0.0051
718	0.086

[4724]

719	0.005
720	0.0067
721	43% @ 0.0010 μ M
722	56% @ 0.0030 μ M
723	0.029
724	0.16
725	0.036
726	0.011
727	64% @ 0.010 μ M
728	0.0038
730	59% @ 0.030 μ M
731	45% @ 0.010 μ M
732	72% @ 0.030 μ M
733	0.015
734	0.012
735	0.0023
737	0.0064
738	45% @ 0.0030 μ M
740	0.0021
741	0.035
742	64% @ 0.0030 μ M
743	49% @ 0.0030 μ M
744	0.04
745	0.022
746	0.0067

747	0.0082
748	0.055
749	0.15
750	0.18
751	0.025
752	0.11
753	66% @ 0.0030 μ M
754	0.0076
755	0.021
756	0.0028
757	0.0028
758	0.051
759	0.0055
761	0.037
762	0.2
763	0.0029
764	0.013
765	0.0031
766	0.2
767	0.006
768	56% @ 0.0030 μ M
769	40% @ 0.0030 μ M
770	33% @ 0.0030 μ M
771	53% @ 0.030 μ M
773	0.03

774	0.0029
775	0.016
776	0.0026
777	0.0076
778	0.062
779	0.0062
780	0.0044
781	0.0026
782	0.0036
783	0.0038
784	0.002
785	0.0039
786	58% @ 0.0030 μ M
787	0.0054
788	54% @ 0.0010 μ M
789	42% @ 0.0010 μ M
790	0.012
791	0.062
792	0.017
793	0.5
794	0.18
796	0.031
797	0.098
798	0.0061
799	33% @ 0.0010 μ M

[4725]

800	0.0027
801	0.0054
802	0.002
803	0.0017
804	0.002
805	0.0018
806	0.0033
808	71% @ 0.0030 μ M
809	37% @ 0.0010 μ M
810	64% @ 0.0030 μ M
811	68% @ 0.0030 μ M
812	60% @ 0.0030 μ M
813	0.013
814	0.01
815	71% @ 0.0030 μ M
816	0.0043
817	52% @ 0.0030 μ M
818	0.0035
819	0.0019
820	0.0024
821	0.37
822	0.0032
823	0.0019
824	0.0026
825	0.0026

826	0.0035
827	60% @ 0.0030 μ M
828	0.0017
829	0.083
830	0.0086
831	0.0077
832	0.024
833	0.027
834	0.0073
835	0.0074
836	0.0097
837	64% @ 0.0030 μ M
838	0.0028
839	0.014
840	0.0099
841	0.0043
842	0.064
843	49% @ 0.0030 μ M
844	0.0026
846	0.0088
847	0.0046
848	0.0069
849	0.0091
850	43% @ 0.0010 μ M
851	40% @ 0.0010 μ M

852	57% @ 0.0030 μ M
853	39% @ 0.0010 μ M
854	0.052
855	0.0065
856	0.0028
857	47% @ 0.0010 μ M
858	71% @ 0.0030 μ M
859	35% @ 0.0010 μ M
864	0.0031
865	0.0024
866	54% @ 0.030 μ M
867	0.0069
868	0.0055
869	0.0025
870	54% @ 0.0030 μ M
871	0.0095
872	0.0016
873	64% @ 0.0030 μ M
874	0.26
875	0.0045
876	0.0067
877	0.004
878	0.0023
879	36% @ 0.010 μ M
880	0.0033

[4726]

881	56% @ 0.0030 μ M
882	0.0038
883	55% @ 0.0030 μ M
884	0.019
885	0.054
886	0.01
887	0.0018
888	63% @ 0.0030 μ M
889	0.011
890	0.0023
891	0.0018
892	67% @ 0.0030 μ M
893	0.21
894	0.002
895	0.005
896	42% @ 0.0010 μ M
897	47% @ 0.0010 μ M
898	55% @ 0.0030 μ M
899	0.07
900	0.0036
901	0.012
902	0.0033
903	56% @ 0.0030 μ M
904	0.024
905	0.1

906	0.047
907	0.002
908	0.0039
909	0.0018
910	0.0024
911	42% @ 0.0030 μ M
912	0.0058
913	0.0028
914	0.0033
915	0.0041
916	0.068
917	0.31
918	0.0023
919	0.0021
920	64% @ 0.0030 μ M
921	0.0027
922	57% @ 0.0030 μ M
924	0.0035
925	43% @ 0.0010 μ M
926	42% @ 0.0030 μ M
927	0.0037
928	40% @ 0.0030 μ M
929	0.0018
930	35% @ 0.0010 μ M
931	0.0025

932	0.009
933	0.054
934	0.0011
935	47% @ 0.0030 μ M
936	0.0017
937	0.15
938	0.3
939	40% @ 3.0 μ M
940	0.0073
941	0.0041
942	0.0021
943	0.0025
944	0.0057
945	0.0021
946	0.011
947	0.0013
948	0.057
949	0.0034
950	0.0055
951	65% @ 0.0030 μ M
952	0.0017
953	0.0015
954	0.0044
955	0.03
956	0.0061

[4727]

957	38% @ 0.0010 μ M
958	0.0052
959	44% @ 0.0010 μ M
960	0.0052
961	0.0039
962	0.0016
963	0.004
964	0.0021
965	0.0024
966	0.0047
967	0.57
968	0.003
969	0.071
970	0.0031
971	0.004
972	0.0029
973	40% @ 0.0010 μ M
974	0.0029
975	0.0051
976	0.0021
977	0.0023
978	62% @ 0.30 μ M
979	52% @ 0.0030 μ M
980	0.0051
981	0.0073

982	0.0034
983	0.0074
984	0.0026
985	0.0035
986	0.0056
987	0.0041
988	0.0014
989	48% @ 0.0010 μ M
990	0.003
991	0.19
992	0.0031
993	0.43
994	0.12
995	66% @ 0.0030 μ M
996	0.0015
997	0.0014
998	0.027
999	0.0023
1000	70% @ 0.0050 μ M
1001	0.0026
1002	0.0035
1003	0.0028
1004	0.0037
1005	0.0019
1006	54% @ 1.0 μ M

1007	0.0021
1008	0.0028
1009	0.07
1010	0.0055
1011	0.0028
1012	0.038
1013	0.2
1014	0.0071
1015	42% @ 0.0010 μ M
1016	0.0021
1017	38% @ 0.0010 μ M
1018	0.0056
1019	43% @ 0.0010 μ M
1020	0.0044
1021	60% @ 0.0030 μ M
1022	0.0027
1023	35% @ 0.0010 μ M
1024	0.0028
1025	0.0026
1026	0.0037
1027	0.0047
1028	0.014
1029	0.0035
1030	0.0034
1031	0.0023

[4728]

1032	0.07
1033	0.003
1034	35% @ 0.0010 μ M
1035	0.0039
1036	0.0035
1038	0.0027
1039	0.0026
1040	69% @ 0.0030 μ M
1041	38% @ 0.0010 μ M
1042	52% @ 0.0030 μ M
1043	65% @ 0.0030 μ M
1044	41% @ 0.0010 μ M
1045	0.0017
1046	0.0037
1047	44% @ 0.0010 μ M
1048	0.0015
1049	50% @ 0.0030 μ M
1050	42% @ 0.0010 μ M
1051	0.0026
1052	0.0044
1053	0.0083
1054	0.0018
1055	0.041
1056	54% @ 0.0010 μ M
1057	0.0022

1058	0.0017
1059	0.11
1060	51% @ 0.0030 μ M
1061	68% @ 0.0030 μ M
1062	0.0022
1063	0.0016
1064	0.0024
1065	63% @ 0.0030 μ M
1066	0.0031
1067	38% @ 0.0010 μ M
1068	0.0037
1069	0.004
1070	51% @ 0.0030 μ M
1071	65% @ 0.0030 μ M
1072	0.0012
1073	0.0021
1074	0.01
1075	0.0027
1076	0.0028
1077	0.004
1078	0.003
1079	48% @ 0.0010 μ M
1080	45% @ 0.0010 μ M
1081	0.0054
1082	0.017

1083	0.0023
1084	0.012
1085	0.003
1086	0.0023
1087	56% @ 0.010 μ M
1088	0.0094
1089	0.0029
1090	0.0044
1091	0.059
1092	32% @ 0.0010 μ M
1093	45% @ 0.0010 μ M
1094	38% @ 0.0010 μ M
1095	0.0016
1096	65% @ 0.0030 μ M
1097	0.0026
1098	71% @ 0.0030 μ M
1099	36% @ 0.0010 μ M
1100	70% @ 0.010 μ M
1101	35% @ 0.0010 μ M
1102	61% @ 0.0030 μ M
1103	67% @ 0.0030 μ M
1104	37% @ 0.0030 μ M
1105	0.0016
1106	0.0022
1107	0.0043

1108	0.0032
1109	0.0031
1110	46% @ 0.0010 μ M
1111	51% @ 0.0030 μ M
1112	0.0015
1113	0.0075
1114	0.0015
1115	0.0016
1116	59% @ 0.0030 μ M

1117	0.0028
1118	0.0029
1119	41% @ 0.0010 μ M
1120	0.003
1121	45% @ 0.0030 μ M
1122	0.0024
1123	0.0033
1124	0.0025
1125	50% @ 0.0010 μ M

1126	0.0028
1127	60% @ 0.0030 μ M
1128	43% @ 0.0030 μ M
1129	0.0024
1130	51% @ 0.0010 μ M
1131	0.0059
1132	0.0060
1133	0.071
1134	47% @ 0.0030 μ M

세포 증식을 위한 조합 프로토콜

- [4732] 항암제 (화합물 II)와 조합된 화학식 (0)의 화합물 (화합물 I)의 효과는 하기 기술을 사용하여 평가할 수 있다. 인간 암 세포주 (예를 들어 A375)는 $2 \times 10^3 - 4 \times 10^3$ 개의 세포/웰 농도로 96-웰 조직 배양 플레이트에 시딩하였다. 화합물(들) 또는 DMSO 대조군 (0.1-0.5% DMSO)의 첨가 전에, 16-24시간 동안 세포를 재생되도록 하였다. 세포를 20 μ l 알라마르 블루의 첨가 전에, 72-96시간 동안 0.1% - 0.5% (v/v) 디메틸 술폰(DMSO)에서 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 플레이트를 37℃에서 추가의 6시간 인큐베이션 후에 스펙트라맥스 제미니 판독기 (몰레큘라 디바이시스; 여기 535 nm, 방출 590 nm)에서 판독하였다. GI_{50} 값을 S자형 용량 반응 방정식 (프리즘 그래프패드 소프트웨어, 미국 캘리포니아주 라 줄라)을 사용하여 계산하였다. 화합물 I의 다양한 용량의 존재 하에 화합물 II에 대한 GI_{50} 을 결정하였다. 상승작용은 GI_{50} 이 유효 용량 미만의 화합물 I의 존재 하에 하향 이동될 때에 결정하였다. 상가작용은 화합물 II 및 화합물 I에 대한 반응이 개별적으로 2종의 화합물의 합계에 대해 동등한 효과를 생성할 때 결정하였다. 길항 효과는 상향으로 이동하는 GI_{50} 을 유발하는 것, 즉, 2종의 화합물에 대한 반응이 2종의 화합물의 효과의 합계 미만인 경우의 것으로 정의하였다.
- [4733] 제약 제제
- [4734] (i) 정제 제제
- [4735] 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 함유하는 정제 조성물은 적절한 양의 화합물 (예를 들어 50-250 mg)을 적절한 희석제, 봉해제, 압축 작용제 및/또는 활택제와 혼합함으로써 제조하였다. 하나의 가능한 정제는 50 mg의 화합물을 희석제로서 197 mg의 락토스 (BP), 및 윤활제로서 3 mg 스테아르산마그네슘과 함께 포함하고, 압축되어 공지된 방식으로 정제를 형성하였다. 압축 정제는 임의로 코팅된 필름일 수 있다.
- [4736] (ii) 캡슐 제제
- [4737] 캡슐 제제는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 100-250 mg (예를 들어 100 mg)을 락토스의 등가량 (예를 들어 100 mg)과 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐 안으로 충전함으로써 제조하였다. 적절한 봉해제 및/또는 활택제를 필요에 따라 적절한 양으로 포함할 수 있다.
- [4738] (iii) 주사가능한 제제 I
- [4739] 주사에 의한 투여용의 비경구 조성물은 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 (예를 들어 염 형태로)을 10% 프로필렌 글리콜을 함유한 물 중에 용해시켜, 활성 화합물의 농도가 1.5 중량%가 되도록 함으로써 제조할 수 있다. 이어서, 용액을 여과에 의해 멸균하여, 앰플에 충전하고 밀봉하였다. 용액은 임의로 멸균 전에 등장성으로 제조할 수 있다.
- [4740] (iv) 주사가능한 제제 II
- [4741] 주사용 비경구 조성물은, 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 (예를 들어, 염 형태로) (2 mg/ml) 및 만니톨 (50 mg/ml)을 물 중에 용해시키고, 용액을 멸균 여과하고, 밀봉가능한 1 ml 바이알 또는 앰플 또는 예비충전된 시린지에 충전함으로써 제조하였다.
- [4742] (v) 주사가능한 제제 III
- [4743] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달을 위한 제제는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 (예를 들어, 염 형태로)을 물 중에 20 mg/ml로 용해시킨 다음, 임의로 등장성을 조정함으로써 제조할 수 있다. 이어서, 바이알을 밀봉하고 오토클레이빙하여 멸균시켰다. 대안적으로 이를 앰플 또는 바이알 또는 예비 충전된 시린지에 충전하고, 여과에 의해 살균하고, 밀봉한다.
- [4744] (vi) 주사가능한 제제 IV
- [4745] 주사 또는 주입에 의한 정맥내 전달을 위한 제제는 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 (예를 들어, 염 형태)을 완충제 (예를 들어, 0.2 M 아세트이트, pH 4.6)를 함유하는 물 중에 20 mg/ml로 용해시켜 제조할 수 있다. 이어서, 바이알을 밀봉하고 오토클레이빙하여 멸균시켰다. 대안적으로, 예비충전된 시린지는 이어서 밀봉하고, 오토클레이빙에 의해 멸균하거나 여과에 의해 멸균하고, 밀봉한다.
- [4746] (vii) 피하 또는 근육내 주사 제제
- [4747] 피하 (또는 근육내) 투여를 위한 조성물은 5-50 mg/ml (예를 들어 5 mg/ml)의 농도를 제공하기 위해 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 제약 등급 옥수수 오일과 혼합함으로써 제조된

다. 조성물을 멸균하고, 적합한 용기에 충전한다.

[4748] (viii) 동결건조된 제제

[4749] 제제화된 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물의 분취물을 50 ml 바이알에 넣고 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 이 조성물을 (-45℃)에서 1-단계 냉동 프로토콜을 사용하여 냉동시켰다. 어닐링을 위해 온도를 -10℃로 증가시킨 후, 다시 낮추어 -45℃에서 냉동시키고, 이어서 +25℃에서 대략 3400분 동안 1차 건조시키고, 이어서 온도가 50℃가 될 때까지 단계적으로 증가시키면서 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안 압력은 80 밀리토르로 설정하였다.

[4750] (ix) 동결건조된 제제 II

[4751] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물 또는 그의 염의 제제화된 분취물을 50 mL 바이알에 넣고 동결건조시켰다. 동결건조 동안, 이 조성물을 -45℃에서의 1-단계 냉동 프로토콜을 이용하여 냉동시켰다. 어닐링을 위해 온도를 -10℃로 증가시킨 후, 다시 낮추어 -45℃에서 냉동시키고, 이어서 +25℃에서 대략 3400분 동안 1차 건조시키고, 이어서 온도가 50℃가 될 때까지 단계적으로 증가시키면서 2차 건조시켰다. 1차 및 2차 건조 동안 압력은 80 밀리토르로 설정하였다.

[4752] (x) 정맥내 투여 III에 사용하기 위한 동결건조된 제제

[4753] 수성 완충 용액은 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물을 완충제에 용해시킴으로써 제조하였다. 완충 용액을 미립자 물질을 제거하기 위해 여과하면서, 용기 (예컨대 유형 1 유리 바이알)로 충전하였고, 이를 이어서 (예를 들어, 플루오로텍(Fluorotec) 마개에 의하여) 부분적으로 밀봉하였다. 화합물 및 제제가 충분히 안정적인 경우, 제제를 적합한 시간 주기 동안 121℃에서 오토클레이빙함으로써 멸균하였다. 제제가 오토클레이빙에 안정하지 않은 경우, 제제는 적합한 필터를 사용하여 멸균하고 멸균 상태 하에 멸균 바이알 안으로 충전할 수 있었다. 용액을 적합한 사이클을 사용하여 냉동 건조시켰다. 냉동 건조 사이클이 완료시에, 바이알을, 질소를 사용하여 대기압으로 재충전시키고, (예를 들어, 알루미늄 크립프로) 막고 고정시켰다. 정맥내 투여를 위해, 냉동 건조된 고체를 제약상 허용되는 희석제, 예컨대 0.9% 염수 또는 5% 텍스트로스로 재구성할 수 있다. 용액을 그대로 투여하거나, 또는 투여 전에 (제약상 허용되는 희석제, 예컨대 0.9% 염수 또는 5% 텍스트로스를 함유하는) 주입 백 내로 추가로 희석할 수 있다.

[4754] (xii) 병 내의 분말

[4755] 경구 투여를 위한 조성물은 병 또는 바이알을 화학식 (0), (1) 및 그의 하위화학식의 화합물로 충전함으로써 제조하였다. 이어서, 조성물은 적합한 희석제, 예를 들어 물, 과즙, 또는 상업적으로 입수가 가능한 비히클, 예컨대 오라스위트(OraSweet) 또는 시르스펜드(Syrspend)로 재구성하였다. 재구성한 용액을 투여를 위해 투약 컵 또는 경구 시린지로 분배할 수 있다.