



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월08일

(11) 등록번호 10-2793666

(24) 등록일자 2025년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/32 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 473/32 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7037917
(22) 출원일자(국제) 2019년06월14일
심사청구일자 2022년06월08일
(85) 번역문제출일자 2020년12월30일
(65) 공개번호 10-2021-0020944
(43) 공개일자 2021년02월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/065686
(87) 국제공개번호 WO 2019/238929
국제공개일자 2019년12월19일
(30) 우선권주장
62/685,325 2018년06월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02009024824 A1

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
캔서 리서치 테크놀로지 리미티드
영국 런던 이20 1제이큐 레드맨 플레이스 2
(72) 발명자
핀레이, 모리스, 레이몬드, 버쇼일
영국 쉼비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
골드버그, 프레데릭, 울프
영국 쉼비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지
케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭
애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 윤은영

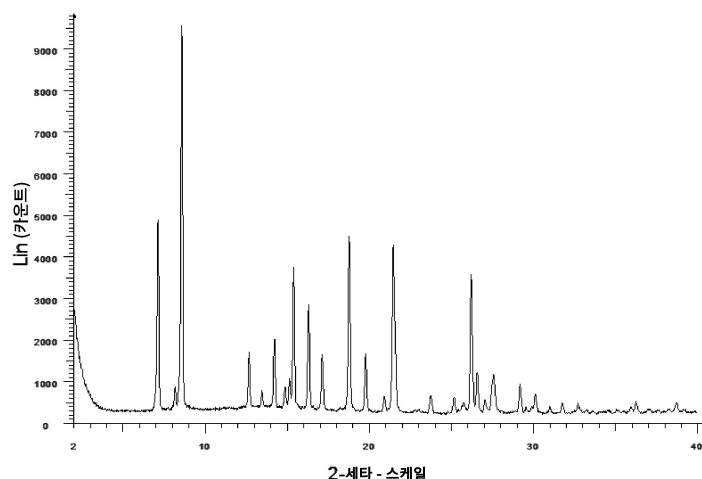
(54) 발명의 명칭 퓨린은 화합물 및 암 치료에서의 이의 용도

(57) 요약

본 명세서는 일반적으로, 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 암을 포함하는, DNA-PK 매개 질병을 치료하거나 예방하기 위한 이러한 화합물 및 이의 염의 용도에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약제 조성물; 이러한 화합물 및 염을 포함하는

(뒷면에 계속)

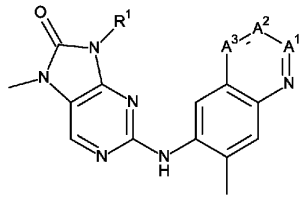
대표도



화합물 A 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴

키트; 이러한 화합물 및 염의 제조 방법; 이러한 화합물 및 염의 제조에서 유용한 중간체; 및 이러한 화합물 및 염을 사용하여, 암을 포함하는 DNA-PK 매개 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



[상기 식에서, R¹, A¹, A² 및 A³은 본원에서 규정된 임의의 의미를 가짐].

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

하워드, 마틴, 리처드

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

팅, 아틸라, 쿠안, 츠에이

영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케
임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비
뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드

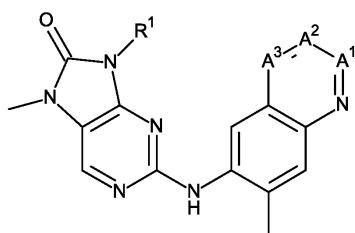
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



[상기 식에서,

A^1 은 N 또는 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 은 N 또는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 N 또는 CR^{2C} 를 나타내며, 여기서, A^1 , A^2 및 A^3 중 하나 이하는 N을 나타내며;

R^1 은 C_{4-6} 사이클로알킬 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타내며, 여기서, C_{4-6} 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 플루오로, C_{1-3} 알킬(하이드록실 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택된 기로 선택적으로 치환됨), 사이클로프로필, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)C_{1-2}$ 알킬, 아제티디닐 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타냄].

청구항 2

제1항에 있어서, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 은 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 수소를 나타내는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 사이클로헥사닐, 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 옥세타닐 및 피롤리디닐로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^1 은 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)Me$ 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며,

여기서의 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 피페리딘 및 피롤리딘으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 은 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 은 피롤리딘-3-일인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 은 4-플루오로피롤리딘-3-일인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물은

- 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 2-((4,7-디메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-((4-메톡시-7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

- 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*S*)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*S*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*S*)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*S*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-(1,1-디옥시테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*R*)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- (*S*)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;
- 9-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온;

9-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및

9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 화합물은 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화학식 I의 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물은 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 I의 화합물.

청구항 13

제1항에 기재된 바와 같은 화학식 I의 결정질 화합물이며, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 X-선 분말 회절 패턴이 2-세타에서 하기 피크 (여기서, 2-세타 값은 $\pm 0.2^\circ$ 임)를 포함하는 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 I의 결정질 화합물.

각도 2-세타 (2 θ)
7.3
15.0
14.6
26.5
12.2
26.0
17.0
15.9
27.3
10.8

청구항 14

제1항에 기재된 바와 같은 화학식 I의 결정질 화합물이며, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 X-선 분말 회절 패턴이 2-세타에서 하기 피크 (여기서, 2-세타 값은 $\pm 0.2^\circ$ 임)를 포함하는 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 I의 결정질 화합물.

각도 2-세타 (2θ)
8.5
7.1
18.8
21.5
15.4
26.2
16.3
14.2
12.7
19.8

청구항 15

제1항에 기재된 바와 같은 화학식 I의 결정질 화합물이며, CuK α 방사선을 사용하여 측정한 X-선 분말 회절 패턴이 2-세타에서 하기 피크 (여기서, 2-세타 값은 $\pm 0.2^\circ$ 임)를 포함하는 (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 화학식 I의 결정질 화합물.

각도 2-세타 (2θ)
9.7
12.9
17.9
12.5
21.0
17.6
19.4
26.4
26.0
15.8

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 암 치료에 사용하기 위한 약제 조성물.

청구항 17

암 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 방사선 요법과 병용되어 투여되는 것인 약제 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 올라파립, AZD6738 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항종양 물질과 병용되어 투여되는 것인 약제 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서는 일반적으로, 치환된 퓨린은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 이러한 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 DNA-의존 단백질 키나제("DNA-PK")를 선택적으로 조절하며, 이에 따라, 본 명세서는 암을 포함하는, DNA-PK 매개 질병을 치료하거나 예방하기 위한 이러한 화합물 및 염의 용도에 관한 것이다. 본 명세서는 또한, 퓨린은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 결정질 형태; 이러한 화합물 및 염을 포함하는 약제 조성물; 이러한 화합물 및 염을 포함하는 키트; 이러한 화합물 및 염의 제조 방법; 이러한 화합물 및 염의 제조에서 유용한 중간체; 및 이러한 화합물 및 염을 사용하여, 암을 포함하는 DNA-PK 매개 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] DNA-PK는 촉매 하위단위 DNA-PKc 및 Ku 단백질의 헤테로다이머(Ku70/Ku80)로 이루어진 핵 세린/트레오닌 단백질 키나제 복합물이다. DNA-PK는 DNA 이중가닥 절단물(double strand break; DSB)의 복구에서 중요한 역할을 하여, 게놈 항상성(genomic integrity)을 유지하는 역할을 하고 V(D)J 재조합의 과정에서 B-세포 및 T 세포 상에서 각각 발견되는 항체/면역글로불린 및 T 세포 수용체의 매우 다양한 레퍼토리(repertoire)를 야기시킨다. DNA-PK는 또한, 크로마틴 구조의 조정, 텔로미어 유지, 전사 조절, 및 복제 스트레스에 대한 반응을 포함하는 소정 범위의 다른 생물학적 과정에 관련되어 있다[Smith and Jackson, 1999; Goodwin and Knudsen, 2014].

[0003] DNA DSB는 세포가 접할 수 있는 최대 치사 병소로서 간주된다. DNA DSB에 의해 제기된 심각한 위협을 방지하기 위하여, 진핵 세포는 이의 복구에 영향을 주기 위해 수 개의 메커니즘을 진화시켰다. 고등 진핵 생물에서, 지배적인 메커니즘은 DNA 비-상동 말단-연결(non-homologous end-joining; NHEJ)이다. 이는 세포 주기의 모든 단계 동안에 일어나는 DSB의 깨진 말단의 직접 결합과 관련된 오류 발생하기 쉬운 DSB 복구 경로이고, 초기 G1/S 단계 동안 우선적으로 사용되며, 여기서, 주형 자매 염색 분체가 이용 가능하다[Hartlerode and Scully, 2009]. 이는 DSB 복구의 두번째 주요 경로, 즉, 상동 재조합(homologous recombination; HR)과 상반되는 것으로서, 이는 손상되지 않은 자매 염색분체가 이용 가능할 때 주로 세포 주기의 G2/M 단계에서 일어난다[San Filippo et

al., 2008]. DSB 복구를 위한 NHEJ 또는 HR의 선택을 기초로 하는 다른 메커니즘은 불완전하게 규정되지만, 무딘(blunt), 최소로 처리된 DNA 말단이 NHEJ에 의해 복구되며, 3' 말단 절제는 HR이 일어나기 위해 요구된다 [Symington and Gautier, 2011]. 말단 절제는 BRCA1 및 53BP1의 상호 작용(interplay)에 의해 제어되며, 53BP1은 말단 절제를 억제함으로써 NHEJ를 지지한다[Escribano-Diaz et al., 2013].

[0004] NHEJ는 고리-형상 Ku70/Ku80 헤테로다이에 의한 깨진 DNA 말단의 인지 및 결합을 통해 개시되고, 이후에, Ku 및 DNA와 이의 상호작용을 통한 DNA-PKc의 동원(recruitment)으로 이어진다. DNA-PKc의 동원은 Ku 헤테로다이의 DNA 듀플렉스로의 이동을 촉진시켜, DNA-PKc가 깨진 DNA 말단을 위한 밧줄(tether)로서 역할을 할 수 있게 하고 엑소뉴클레아제에 의한 분해를 방지할 수 있게 한다[Yoo and Dynan, 1999]. DNA에 대한 결합은 DNA-PKc의 촉매 활성의 활성화를 증진시킨다. 아마도, DNA-PK의 가장 중요한 기질은, 자가포스포틸화 (autophosphorylation)가 DNA 말단 처리, 효소 비활성화 및 복잡한 해리의 조절을 위해 중요하기 때문에, 키나제 하위단위 자체이다[Chan et al., 2002]. 가장 잘 특징화된 자가포스포틸화 부위는 Ser2056 및 Thr2609이다 [Douglas et al., 2002]. DNA-PKc는 포스포틸화하고 Artemis, Ku70, Ku80, 및 DNA 리가아제 4를 포함하는, NHEJ를 매개하는 광범위한 기질의 활성을 변경시킨다[Neal and Meek, 2011]. 이는 또한, 히스톤 변이체 H2AX (γ H2AX) 상에서 Ser139를 포스포틸화한다. 이는 DNA 이중가닥 절단물의 널리 공지된 마커이다[An et al., 2010].

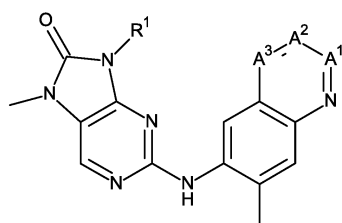
[0005] 이중가닥 절단물은 대사 동안 반응성 산소종의 생산을 통해 또는 면역계에서 발달 V(D)J 재조합을 통해 내인적으로 발생할 수 있고, 이온화선, 방사선작용 약물, 예를 들어, 블레오마이신, 및 토포이소머라제 II 억제제, 예를 들어, 에토포시드 및 독소루비딘에 의해 외인적으로 발생할 수 있다. 이에 따라, DNA-PK 억제제는 이러한 제제의 치사율을 증가시킬 것이다. DNA-PK 억제제는 HR 및 미스매치 복구와 같은 다른 DNA 복구 경로에서의 결합으로부터 형성되는 높은 내인성 수준의 DNA 손상을 갖는 종양에서 단일 제제로서 효과적일 수 있다. 예를 들어, DNA-PK 억제제는 ATM 결합 림프종에 대한 단일 제제로서 효과적인 것으로 나타났다[Riabinska et al., 2013]. ATM은 HR 복구에서 중요하며, 암 세포가 ATM에서 결여되어 있을 때, 세포는 이의 생존을 가능하게 하기 위해 NHEJ에 대해 "중독"된다. DNA-PK와 MSH3 간에 합성 치사 상호작용이 또한, 입증되었다[Deitlein et al., 2014]. DNA-PK는 단백질 키나제의 포스파티딜이노시톨 3-키나제-관련 키나제(PIKK) 패밀리의 구성원이며, NU7026, NU7441, KU-0060648 및 CC-115와 같은 구세대 DNA-PK 억제제는 다른 PIKK 패밀리 구성원에 대해 불량한 선택성을 일으킨다. 그러나, 이러한 화합물은 DNA-PK 단백질의 공지된 작용 메커니즘과 일치하는 DNA-PK를 타겟화하는 치료 가능성을 입증하였다. 예를 들어, NU7026 및 KU-0060648은 토포이소머라제 II 억제제의 세포독성을 증강시킬 수 있으며[Willmore et al, 2004; Munck et al., 2012], NU7441은 유방암 모델에서 이온화 방사선의 효과를 강화시켰다[Ciszewski et al., 2014].

[0006] 이에 따라, 선택적이고, 양호한 생체이용률을 나타내고, 투약에 적합한 DNA-PK 억제제가 요구된다. 또한, 장기 투약 시에 증가된 커버 기간(duration of cover)을 제공하기 위해 더 긴 반감기를 갖는 DNA-PK 억제제가 요구된다.

발명의 내용

[0007] 간단하게, 본 명세서는 부분적으로, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다:

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] A¹은 N 또는 CR^{2A}를 나타내며, A²는 N 또는 CR^{2B}를 나타내며, A³은 N 또는 CR^{2C}를 나타내며, 여기서, A¹, A² 및 A³ 중 하나 이하는 N을 나타내며;

[0012] R¹은 C₄₋₆ 사이클로알킬 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클

로알킬을 나타내며, 여기서, C₄₋₆ 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 플루오로, C₁₋₃ 알킬(하이드록실 및 C₁₋₂ 알콕시로부터 선택된 기로 선택적으로 치환됨), 사이클로프로필, 하이드록실, NH₂, 디옥소, C(O)C₁₋₂ 알킬, 아제티디닐 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

[0013] R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.

[0014] 본 명세서는 또한, 부분적으로, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 기술한다.

[0015] 본 명세서는 또한, 부분적으로, 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0016] 본 명세서는 또한, 부분적으로, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 기술한다.

[0017] 본 명세서는 또한, 부분적으로, 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적 용도로 허용되는 염을 기술한다.

[0018] 본 명세서는 또한, 부분적으로, 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법을 기술한다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 형태 A의 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 (화합물 A, 실시예 44)에 대한 XRPD를 도시한 것이다.

도 2는 형태 A의 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 (화합물 A, 실시예 44)에 대한 DSC를 도시한 것이다.

도 3은 형태 A의 (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 B, 실시예 21)에 대한 XRPD를 도시한 것이다.

도 4는 형태 A의 (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(화합물 B, 실시예 21)에 대한 DSC를 도시한 것이다.

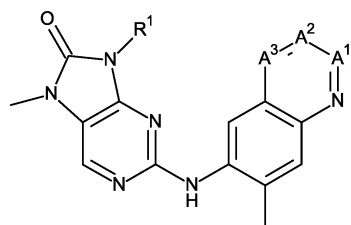
도 5는 형태 A의 9-((3*R*,4*R*)-4-폴루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(화합물 C, 실시예 52)에 대한 XRPD를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 개시의 여러 구현예는 명세서 전반에 걸쳐 상세히 기술되고, 당해 분야에서 숙련된 독자에게 명백할 것이다. 본 개시는 이의 임의의 특정 구현예(들)로 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0021] 제1 구현예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0022] [화학식 I]



[0023]

[0024] 상기 식에서,

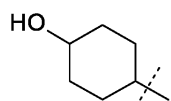
[0025] A^1 은 N 또는 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 은 N 또는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 N 또는 CR^{2C} 를 나타내며, 여기서, A^1 , A^2 및 A^3 중 하나 이하는 N을 나타내며;

[0026] R^1 은 C_{4-6} 사이클로알킬 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타내며, 여기서, C_{4-6} 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은 플루오로, C_{1-3} 알킬(하이드록실 및 C_{1-2} 알콕시로부터 선택된 기로 선택적으로 치환됨), 사이클로프로필, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)C_{1-2}$ 알킬, 아제티디닐 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며;

[0027] R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.

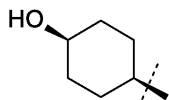
[0028] C_{4-6} 사이클로알킬은 헤테로원자를 함유하지 않은 포화된 비-방향족 카르보사이클릭 고리이다. C_{4-6} 사이클로알킬은 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유한 임의의 이러한 카르보사이클릭 고리이다. C_{4-6} 사이클로알킬 기는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥사닐, 예를 들어, 사이클로헥사닐을 포함한다.

[0029] 용어 "사이클로헥사닐"은 6개의 탄소 원자를 함유한 카르보사이클릭 고리를 지칭한다. 1-하이드록시사이클로헥스-4-일 기 및 4-하이드록시사이클로헥스-1-일 기는 하기에 나타낸 바와 같이, 동일한 구조를 갖는다.



[0030]

[0031] 시스-1-하이드록시-사이클로헥스-4-일 기는 시스-4-하이드록시-사이클로헥스-1-일에 대한 균등물이고, 하기 구조를 갖는다:



[0032]

[0033] 상기 구조에서, 점선은 관련 기의 결합 위치를 지시한다.

[0034] 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬은, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 하나의 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리원이 탄소인 포화된 비-방향족 고리이다. 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬 기는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 아제티디닐 및 옥세타닐, 예를 들어, 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 옥세타닐 및 피롤리디닐을 포함한다. 의심을 피하기 위해, 헤테로사이클로알킬 고리 상의 치환체는 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결될 수 있다.

[0035] 용어 "디옥소"는 동일한 원자에 부착된 2개의 옥소 치환체를 의미한다. 디옥소 치환의 예는, R^1 이 테트라하이드로티오피라닐로도 지칭될 수 있는 티아닐을 나타내고 황 고리 원자가 2개의 옥소 기로 치환되는 경우, 즉, 테트라하이드로티오피란 1,1-디옥사이드를 포함한다.

[0036] C_{p-q} 알킬 및 다른 용어에서 접두사 C_{p-q} (여기서, p 및 q는 정수임)는 기에 존재하는 탄소 원자의 범위를 지시하며, 달리 기술하지 않는 한, 필요한 수의 탄소 원자를 함유한 알킬 및 알콕시 기는 분지되거나 비분지될 수 있다. C_{1-3} 알킬 기는 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필 및 i-프로필, 예를 들어, 메틸 및 에틸을 포함한다.

[0037] 용어 C_{p-q} 알콕시는 $-O-C_{p-q}$ 알킬 기를 포함한다. C_{1-2} 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시, 예를 들어, 메톡시를 포함한다.

[0038] 용어 "선택적으로"가 사용되는 경우에, 후속 특징이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있는 것으로 의도된다. 이와 같이, 용어 "선택적으로"의 사용은 특징이 존재하는 경우, 및 또한, 특징이 존재하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "하나의 메톡시 기에 의해 선택적으로 치환된" 기는 메톡시 치환체를 갖는 기 및 메톡시 치환체를 갖지 않는 기를 포함한다.

[0039] 용어 "치환된(substituted)"은 명시된 기 상의 하나 이상의 수소(예를 들어, 1 또는 2개의 수소, 또는 대안적으로, 1개의 수소)가 명시된 치환체(들)(예를 들어, 1 또는 2개의 치환체, 또는 대안적으로, 1개의 치환체)에 의해 대체됨을 의미하며, 단, 치환체를 지닌 임의의 원자(들)는 허용되는 원자(들)를 유지한다. 치환체 조합은 단지

안정한 화합물 및 안정한 합성 중간체를 포함한다. "안정한(stable)"은 관련된 화합물 또는 중간체가 분리되기에 충분히 견고하고 합성 중간체로서 또는 잠재적인 치료 유용성을 갖는 제제로서 유용성을 갖는 것을 의미한다. 하나의 기가 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"으로 기술되지 않는 경우에, 이는 비치환된 것으로서 간주된다(즉, 명시된 기 상의 어떠한 수소도 대체되지 않음).

- [0040] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 물체(object)(예를 들어, 염, 투여 형태 또는 부형제)가 환자에서 사용하기에 적합하다는 것을 기술하기 위해 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염의 예시적 리스트는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]에서 확인될 수 있다.
- [0041] 추가 구현예는 본원에서 규정된 임의의 구현예(예를 들어, 청구항 제1항의 구현예)를 제공하며, 단, 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 및 52로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특정 실시예(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 특정 실시예)가 개별적으로 포기된다.
- [0042] 일 구현예에서, R^1 은 사이클로헥사닐 또는 O, N 또는 S로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.
- [0043] 다른 구현예에서, R^1 은 O 또는 N으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.
- [0044] 다른 구현예에서, R^1 은 하나의 N 헤테로원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.
- [0045] 다른 구현예에서, R^1 은 사이클로헥사닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 및 테트라하이드로티오피라닐로부터 선택된다.
- [0046] 다른 구현예에서, R^1 은 피롤리디닐 및 피페리디닐로부터 선택된다.
- [0047] 다른 구현예에서, R^1 은 사이클로헥사닐, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로피란-4-일, 피롤리딘-3-일, 피페리딘-4-일 및 테트라하이드로티오피란-4-일로부터 선택된다.
- [0048] 다른 구현예에서, R^1 은 피롤리딘-3-일 및 피페리딘-4-일로부터 선택된다.
- [0049] 일 구현예에서, R^1 은 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)Me$ 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R^1 은 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 및 옥세타닐로 선택적으로 치환된다. 일 구현예에서, R^1 은 플루오로 또는 메틸로 선택적으로 치환된다.
- [0050] 일 구현예에서, R^1 은 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0051] 일 구현예에서, R^1 은 하이드록실, 메틸 또는 NH_2 로 선택적으로 치환된 사이클로헥사닐을 나타낸다.
- [0052] 다른 구현예에서, R^1 은 옥세탄-3-일을 나타낸다.
- [0053] 다른 구현예에서, R^1 은 테트라하이드로푸란-3-일을 나타낸다.
- [0054] 다른 구현예에서, R^1 은 테트라하이드로피란-3-일 또는 테트라하이드로피란-4-일을 나타낸다.
- [0055] 다른 구현예에서, R^1 은 메틸로 선택적으로 치환된 피롤리딘-3-일을 나타낸다.
- [0056] 다른 구현예에서, R^1 은 플루오로로 선택적으로 치환된 피롤리딘-3-일을 나타낸다.

- [0057] 다른 구현예에서, R^1 은 4-플루오로피롤리딘-3-일을 나타낸다.
- [0058] 다른 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸(비치환되거나 메톡시 또는 하이드록실로 치환됨), C(O)Me 및 옥세탄-3-일로부터 선택된 기로 선택적으로 치환된 피페리딘-4-일을 나타낸다. 다른 구현예에서, R^1 은 메틸로 선택적으로 치환된 피페리딘-4-일을 나타낸다.
- [0059] 다른 구현예에서, R^1 은 1-메틸피페리딘-4-일을 나타낸다.
- [0060] 다른 구현예에서, R^1 은 디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일을 나타낸다.
- [0061] 일 구현예에서, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타낸다.
- [0062] 다른 구현예에서, A^1 은 N을 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타낸다.
- [0063] 다른 구현예에서, A^2 는 N을 나타내며, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타낸다.
- [0064] 다른 구현예에서, A^3 은 N을 나타내며, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 는 CR^{2C} 를 나타낸다.
- [0065] 다른 구현예에서, A^1 은 CR^{2A} 또는 N을 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타낸다.
- [0066] 일 구현예에서, R^{2A} 는 수소를 나타낸다. 일 구현예에서, R^{2B} 는 수소를 나타낸다. 일 구현예에서, R^{2C} 는 수소를 나타낸다.
- [0067] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기는 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되며, 임의의 나머지 R^{2A} , R^{2B} 및/또는 R^{2C} 기는 수소를 나타낸다.
- [0068] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기는 메틸을 나타낸다.
- [0069] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 기는 메톡시를 나타낸다.
- [0070] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 하나 또는 두 개의 기는 메틸 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0071] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 하나 또는 두 개의 기는 메틸을 나타낸다.
- [0072] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 하나 또는 두 개의 기는 메톡시를 나타낸다.
- [0073] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 하나의 기는 메틸을 나타낸다.
- [0074] 다른 구현예에서, R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 로부터 선택된 하나의 기는 메톡시를 나타낸다.
- [0075] 본 개시는 또한,
- [0076] A^1 이 N 또는 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 가 N 또는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 이 N 또는 CR^{2C} 를 나타내며, 여기서, A^1 , A^2 및 A^3 중 하나 이하가 N을 나타내며;
- [0077] R^1 이 사이클로헥사닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 테트라하이드로티오피라닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, C(O)Me 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸이 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며;
- [0078] R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타내는, 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0079] 본 개시는 또한,

- [0080] A^1 이 N 또는 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 가 N 또는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 이 N 또는 CR^{2C} 를 나타내며, 여기서, A^1 , A^2 및 A^3 중 하나 이하가 N을 나타내며;
- [0081] R^1 이 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸이 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며;
- [0082] R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타내는, 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0083] 일 구현예에서, A^1 은 N 또는 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내며; R^1 은 사이클로헥사닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 테트라하이드로티오피라닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)Me$ 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며; R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.
- [0084] 일 구현예에서, A^1 은 CR^{2A} 또는 N을 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내며; R^1 은 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며; R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.
- [0085] 일 구현예에서, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내며; R^1 은 사이클로헥사닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 테트라하이드로티오피라닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)Me$ 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며; R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.
- [0086] 일 구현예에서, A^1 은 CR^{2A} 를 나타내며, A^2 는 CR^{2B} 를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내며; R^1 은 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 에틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며, 여기서, 에틸은 하이드록실 또는 메톡시로 선택적으로 치환되며; R^{2A} , R^{2B} 및 R^{2C} 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.
- [0087] 일 구현예에서, A^1 및 A^2 둘 모두는 CH를 나타내며, A^3 은 CR^{2C} 를 나타내며; R^1 은 사이클로헥사닐, 옥세타닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 테트라하이드로티오피라닐을 나타내고, 플루오로, 메틸, 하이드록실, NH_2 , 디옥소, $C(O)Me$ 및 옥세타닐로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며; R^{2C} 는 수소, 메틸 또는 메톡시를 나타낸다.
- [0088] 다른 구현예에서, A^1 은 N을 나타내며, A^2 및 A^3 둘 모두는 CH를 나타내며; R^1 은 사이클로헥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐 또는 피페리디닐을 나타내고, 하이드록실, 메틸 또는 $C(O)Me$ 로 선택적으로 치환된다.
- [0089] 일 구현예에서, A^1 은 CH 또는 N을 나타내며, A^2 및 A^3 둘 모두는 CH를 나타내며; R^1 은 플루오로 또는 메틸로 선택적으로 치환된 N 또는 O로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.
- [0090] 다른 구현예에서, A^1 , A^2 및 A^3 각각은 CH를 나타내며; R^1 은 메틸로 치환된 피페리디닐을 나타낸다.
- [0091] 다른 구현예에서, A^1 , A^2 및 A^3 각각은 CH를 나타내며; R^1 은 플루오로로 치환된 피롤리디닐을 나타낸다.
- [0092] 다른 구현예에서, A^1 은 N을 나타내며, A^2 및 A^3 은 CH를 나타내며; R^1 은 테트라하이드로푸라닐을 나타낸다.

- [0093] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0094] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0095] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0096] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0097] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0098] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0099] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0100] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0101] 2-((4,7-디메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0102] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-((4-메톡시-7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0103] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0104] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0105] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0106] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0107] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0108] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0109] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0110] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0111] 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0112] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0113] 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0114] (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0115] (S)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0116] (R)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0117] (R)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0118] (R)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0119] (R)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0120] (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0121] (S)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;

- [0122] 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0123] 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0124] 7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0125] 7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0126] 2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0127] 2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0128] 9-(1,1-디옥시데트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0129] 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0130] 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0131] 9-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0132] 9-((1S,4S)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0133] 9-((1R,4R)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0134] (R)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0135] (S)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0136] 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0137] 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0138] 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0139] 9-((3S,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0140] 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0141] 9-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0142] 9-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0143] 9-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0144] 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및
- [0145] 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온.
- [0146] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0147] 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온;
- [0148] (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온; 및
- [0149] 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온.
- [0150] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 화합물은 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(또한, 화합물 A로서 지칭됨)이다.
- [0151] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 화합물은 (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(또한, 화합

물 B로서 지칭됨)이다.

- [0152] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 여기서 화합물은 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(또한, 화합물 C로서 지칭됨)이다.
- [0153] 본 명세서에 기술된 화합물 및 염은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 용매화된 형태는 수화된 형태, 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 또는 이의 대안적인 양(quantity)일 수 있다. 본 개시는 화학식 I의 화합물의 모든 이러한 용매화된 형태 및 비용매화된 형태를, 특히, 예를 들어, 본원에 기술된 시험을 이용하여 측정하는 경우에, 이러한 형태가 DNA-PK 억제 활성을 지니는 정도로 포함한다.
- [0154] 본 명세서에 기술된 화합물 및 염의 원자는 이의 동위원소로서 존재할 수 있다. 본 개시는 하나의 원자가 이의 동위원소들 중 하나 이상에 의해 대체된 모든 화학식 I의 화합물을 포함한다(예를 들어, 하나 이상의 탄소 원자가 ^{11}C 또는 ^{13}C 탄소 동위원소이거나 하나 이상의 수소 원자가 ^2H 또는 ^3H 동위원소이거나 하나 이상의 질소 원자가 ^{15}N 동위원소이거나 여러 산소 원자들 중 하나가 ^{17}O 또는 ^{18}O 동위원소인 화학식 I의 화합물).
- [0155] 본 명세서에 기술된 특정 화합물 및 염은 하나 이상의 키랄(즉, 비대칭) 중심을 포함한다. 본 개시는 예를 들어, 본원에 기술된 시험을 이용하여 측정된 경우, DNA-PK 억제 활성을 지니는 화학식 I의 화합물의 임의의 광학 활성 또는 라세미 형태를 포함한다. 본 명세서에서의 구조 또는 화학명이 키랄성을 나타내지 않는 한, 구조 또는 명칭은 그러한 구조 또는 명칭에 해당하는 임의의 단일 입체이성질체(즉, 임의의 단일 키랄 이성질체)뿐만 아니라 입체이성질체들의 임의의 혼합물(예를 들어, 라세미체)을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 단일 입체이성질체는 예를 들어, 키랄 크로마토그래피 분리를 이용하여 이를 이성질체들의 혼합물(예를 들어, 라세미체)로부터 분리시킴으로써 수득된다. 다른 구현예에서, 단일 입체이성질체는 예를 들어, 키랄 출발 물질로부터 직접 합성을 통해 수득된다.
- [0156] 일 구현예에 따르면, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과량(%ee)으로 존재하는 단일 거울상이성질체인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 편리하게도, 단일 거울상이성질체는 99% 이상의 거울상이성질체 과량(%ee)으로 존재한다.
- [0157] 다른 구현예에 따르면, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 공동으로, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과량(%ee)으로 존재하는 단일 거울상이성질체인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약제 조성물이 제공된다. 편리하게도, 단일 거울상이성질체는 99% 이상의 거울상이성질체 과량(%ee)으로 존재한다.
- [0158] 화학식 I의 특정 화합물 및 임의의 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 부분입체이성질체로서 존재한다.
- [0159] 일 구현예에서, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 부분입체이성질체 과량(%de)으로 존재하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 99% 이상의 부분입체이성질체 과량(%de)으로 존재한다.
- [0160] 일부 화학식 I의 화합물은 결정질일 수 있고, 하나 초과와 결정질 형태를 가질 수 있다. 본 개시는 DNA-PK 억제 활성에서 유용한 성질을 지니는, 임의의 결정질 또는 비결정질 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 하기에 기술되는 표준 시험에 의해 결정질 또는 비결정질 형태의 효능을 결정하는 방법은 널리 공지되어 있다.
- [0161] 결정질 물질이 통상적인 기술, 예를 들어, 예컨대, X-선 분말 회절(하기에서, XRPD) 분석 및 시차 주사 열량측정법(하기에서, DSC)을 이용하여 분석될 수 있다는 것은 일반적으로 공지되어 있다.
- [0162] 일 예로서, 실시예 44의 화합물, 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온은 결정화도를 나타내며, 하나의 결정질 형태, 형태 A가 확인되었다.
- [0163] 이에 따라, 추가 양태에서, 형태 A의 화합물 A(실시예 44, 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)가 제공된다.
- [0164] 본 개시에 따르면, $\text{CuK}\alpha$ 방사선을 사용하여 측정된 경우에 약 $2\text{-}\theta = 7.1^\circ$ 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.

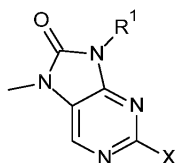
- [0165] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 약 2-세타 = 8.5° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0166] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 약 2-세타 = 7.1° 및 8.5° 에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0167] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 약 2-세타 = $7.1, 8.5, 12.7, 14.2, 15.4, 16.3, 18.8, 19.8, 21.5, 26.2^{\circ}$ 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0168] 본 개시에 따르면, 도 1에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0169] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $7.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0170] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공된다.
- [0171] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = 7.1° 및 8.5° 에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD를 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm 0.2^{\circ}$ 2-세타일 수 있다.
- [0172] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $7.1, 8.5, 12.7, 14.2, 15.4, 16.3, 18.8, 19.8, 21.5, 26.2^{\circ}$ 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 A가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm 0.2^{\circ}$ 2-세타일 수 있다.
- [0173] 화합물 A, 형태 A의 DSC 분석은 약 245°C 의 개시 및 약 246°C 에서의 피크를 갖는 용융 흡열을 나타낸다(도 2).
- [0174] 추가 양태에 따르면, 형태 A의 화합물 B(실시에 21, (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온)가 제공된다.
- [0175] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 약 2-세타 = 9.7° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0176] 본 개시에 따르면, 약 2-세타 = 12.9° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0177] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 약 2-세타 = 9.7° 및 12.9° 에서 적어도 2개의 특정 피크를 갖는 XRPD를 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0178] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 약 2-세타 = $9.7, 12.5, 12.9, 15.8, 17.6, 17.9, 19.4, 21.0, 26.0, 26.4^{\circ}$ 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0179] 본 개시에 따르면, 도 3에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0180] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0181] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공된다.
- [0182] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = 9.7° 및 12.9° 에서 적어도 두 개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm 0.2^{\circ}$ 2-세타일 수 있다.
- [0183] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우에 2-세타 = $9.7, 12.5, 12.9, 15.8, 17.6, 17.9, 19.4, 21.0, 26.0, 26.4^{\circ}$ 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 B가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm 0.2^{\circ}$ 2-세타일 수 있다.

- [0184] 형태 A, 화합물 B의 DSC 분석은 약 227℃의 개시 및 약 228℃에서의 피크를 갖는 용융 흡열을 나타낸다(도 4).
- [0185] 추가 양태에 따르면, 형태 A의 화합물 C(실시에 52, 9-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온)가 제공된다.
- [0186] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우 약 2-세타 = 7.3° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0187] 본 개시에 따르면, 약 2-세타 = 15.0° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0188] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 약 2-세타 = 7.3° 및 15.0° 에서 적어도 2개의 특정 피크를 갖는 XRPD를 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0189] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 약 2-세타 = 7.3, 15.0, 14.6, 26.5, 12.2, 26.0, 17.0, 15.9, 27.3, 10.8° 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0190] 본 개시에 따르면, 도 5에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0191] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 2-세타 = 7.3° $\pm$ 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0192] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 2-세타 = 15.0° $\pm$ 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공된다.
- [0193] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 2-세타 = 7.3° 및 15.0° 에서 적어도 2개의 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm$ 0.2° 2-세타일 수 있다.
- [0194] 본 개시에 따르면, CuK α 방사선을 사용하여 측정된 경우, 2-세타 = 7.3, 15.0, 14.6, 26.5, 12.2, 26.0, 17.0, 15.9, 27.3, 10.8° 에서 특정 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태, 형태 A의 화합물 C가 제공되며, 여기서, 상기 값은 $\pm$ 0.2° 2-세타일 수 있다.
- [0195] 본 개시가 결정질 형태의 형태 A의 화합물 A, 형태 A의 화합물 B, 및 형태 A의 화합물 C와 관련되는 것이 기술될 때, 결정화도는 통상적으로, 약 60%보다 높고, 더욱 통상적으로, 약 80%보다 높고, 바람직하게, 약 90%보다 높고, 더욱 바람직하게, 약 95%보다 높다. 가장 바람직하게, 결정화도는 약 98%보다 높다.
- [0196] XRPD 패턴의 2-세타 값이 기계마다 또는 샘플마다 약간 다를 수 있으며, 이에 따라, 인용된 값이 절대값으로 해석되지 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0197] 측정 조건(예를 들어, 사용되는 장비 또는 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오차를 갖는 XRPD 패턴이 얻어질 수 있다는 것은 알려져 있다. 특히, 일반적으로, XRPD 패턴에서의 강도가 측정 조건에 따라 변동될 수 있다는 것은 알려져 있다. 이에 따라, 본 개시의 화합물 A, 형태 A, 화합물 B, 형태 A 및 화합물 C, 형태 A가 도 1, 도 3 및 도 5에 도시된 XRPD 패턴과 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 결정으로 제한되지 않으며, 도 1, 도 3 및 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 임의의 결정이 본 개시의 범위 내에 속하는 것으로 이해되어야 한다. XRPD의 당업자는 XRPD 패턴의 실질적인 동일성을 판단할 수 있다.
- [0198] XRPD의 당업자는 피크의 상대 강도가 예를 들어, 크기가 30 마이크론 초과인 그레인, 및 샘플의 분석에 영향을 미칠 수 있는 비-단일 종횡비에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한, 샘플이 회절계에 놓여 있는 정확한 높이, 및 회절계의 영점 보정에 의해, 반사 위치가 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평탄도(surface planarity) 또한 작은 효과를 가질 수 있다. 이에 따라, 제시된 회절 패턴 데이터는 절대값으로 여겨지지 않는다[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures].
- [0199] 일반적으로, X-선 분말 회절도에서 회절 각도의 측정 오차는 대략적으로 $\pm$ 0.2° 2-세타이며, 이러한 정도의 측정 오차는, 도 1, 도 3 및 도 5에서 XRPD 패턴을 고려할 때 그리고 표 A, 표 B 및 표 C를 판독할 때 고려되어

야 한다. 또한, 강도가 실험 조건 및 샘플 제조(바람직한 배향)에 따라 변동할 것으로 이해되어야 한다.

[0200] 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응에 의해 제조될 수 있다:

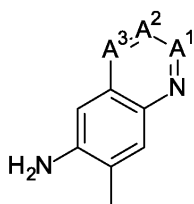
[0201] [화학식 II]



[0202]

[0203] [여기서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같거나, 이의 보호 형태이며, X는 이탈기(예를 들어, 할로젠 원자, 예를 들어, 염소 원자)임]

[0204] [화학식 III]



[0205]

[0206] [여기서, A¹, A² 및 A³은 본원의 임의의 구현예에서 정의된 바와 같음]. 이러한 반응은 통상적으로, 적합한 온도(예를 들어, 약 80 내지 100℃ 범위의 온도)에서 적합한 용매(예를 들어, 1,4-디옥산)에서 염기(예를 들어, 세슘 카르보네이트)의 존재 하에서 그리고 선택적으로, 적합한 촉매(예를 들어, Brettphos 3rd Gen)의 존재 하에서 수행된다.

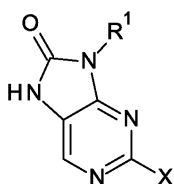
[0207] 이에 따라, 화학식 II 또는 III의 화합물, 및 이의 염은 화학식 I의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하고, 추가 구현예를 제공한다. 일 구현예에서, R¹이 C₄₋₆ 사이클로알킬 또는 O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 헤테로 원자를 함유한 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬을 나타내며, 여기서, C₄₋₆ 사이클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬이 플루오로, C₁₋₃ 알킬(하이드록실 및 C₁₋₂ 알콕시로부터 선택된 군으로 선택적으로 치환됨), 사이클로프로필, 하이드록실, NH₂, 디옥소, C(O)C₁₋₂ 알킬, 아제티디닐 및 옥세타닐로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되며; X가 이탈기인, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염이 제공된다.

[0208] 일 구현예에서, X는 할로젠 원자 또는 트리플레이트 기이다. 일 구현예에서, X는 염소 원자이다.

[0209] 화학식 II 또는 III의 화합물 또는 이의 염이 언급된 임의의 구현예에서, 이러한 염이 약제학적으로 허용되는 염일 필요는 없는 것으로 이해되어야 한다.

[0210] 화학식 II의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 IV의 화합물과 메틸화제의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0211] [화학식 IV]



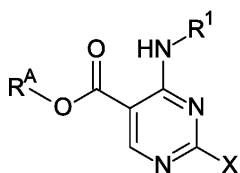
[0212]

[0213] [상기 식에서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같으며, X는 이탈기(예를 들어, 요오드, 브롬, 또는 염소 원자 또는 트리플레이트 기)임]. 적합한 메틸화제는 메틸 요오다이드, DMF-DMA를 포함한다.

[0214] 화학식 IV의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 V의 화합물과 디페닐포스포릴 아지드(DPPA)의 반응에 의해 제조

될 수 있다:

[화학식 V]



[상기 식에서, R¹은 본원의 임의의 구현예에서 정의된 바와 같으며;

Rᵃ는 수소이며;

X는 이탈기(예를 들어, 요오드, 브롬, 염소 원자 또는 트리플레이트 기)임].

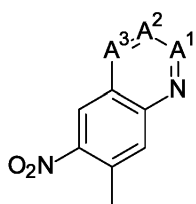
이러한 반응은 당업자에게 널리 공지된 표준 조건, 예를 들어, DPPA, 트리에틸아민, THF, 환류 하에서 수행될 수 있다.

이에 따라, 화학식 IV 및 V의 화합물은 화학식 I의 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하고, 추가 구현예를 제공한다.

화학식 IV 및 V의 화합물은 실시예 섹션에 나타난 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 III의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 VI의 화합물과 환원제의 반응에 의해 제조될 수 있다:

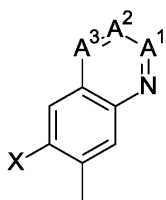
[화학식 VI]



[상기 식에서, A¹, A² 및 A³은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같음]. 적합한 환원제는 10% Pd/C 및 수소, 10% Pd/C 및 암모늄 포르메이트, 철/암모늄 클로라이드를 포함한다.

화학식 III의 화합물은 예를 들어, 또한 하기 화학식 VII의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:

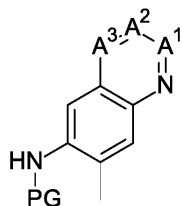
[화학식 VII]



[상기 식에서, A¹, A² 및 A³은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같으며, X는 이탈기(예를 들어, 브롬, 또는 염소 원자 또는 트리플레이트 기)임]. 이러한 반응은 편리하게, 적합한 온도(예를 들어, 약 80 내지 100℃ 범위의 온도)에서 염기(예를 들어, 나트륨 3차-부톡사이드) 및 아민 균등물(예를 들어, 벤조페논 이민)의 존재 하에서 및 선택적으로 적합한 촉매(예를 들어, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐) 및 리간드(BINAP)의 존재 하에서 적합한 용매(예를 들어, 1,4-디옥산) 중에서 수행된다.

화학식 III의 화합물은 예를 들어, 또한 하기 화학식 VIII의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[0232] [화학식 VIII]



[0233]

[0234] [상기 식에서, A¹, A² 및 A³은 본원의 임의의 구현예에서 규정된 바와 같으며, PG는 적합한 보호기, 예를 들어, BOC 또는 벤조페논 이민을 나타냄]. 이러한 반응은 편리하게 적합한 온도(예를 들어, 약 20℃ 범위의 온도)에서 산(염산)의 존재 하에, 적합한 용매(예를 들어, 메탄올) 중에서 수행된다.

[0235] 화학식 III, VI, VII 및 VIII의 화합물은 실시예 섹션에 나타난 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0236] 본 개시의 화합물에서 특정의 다양한 고리 치환체가 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나 상기에 언급된 공정 이전 또는 직후에 통상적인 작용기 개질에 의해 생성될 수 있고, 이와 같이, 본 개시의 공정 양태에 포함 된다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 표준 방향족 치환 반응에 의해 또는 통상적인 작용기 개질에 의해 화학식 I의 추가 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 반응 및 개질은 예를 들어, 방향족 치환 반응에 의한 치환체의 도입, 치환체의 환원, 치환체의 알킬화, 및 치환체의 산화를 포함한다. 이러한 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학 분야에서 널리 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 특정 예는 진한 질산을 사용한 니트로 기의 도입, 예를 들어, 프리델 크라프트(Friedel Craft) 조건 하에서 아실 할라이드 및 루이스산(예를 들어, 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 아실 기의 도입; 프리델 크라프트 조건 하에서 알킬 할라이드 및 루이스산(예를 들어, 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 알킬 기의 도입; 및 할로젠 기의 도입을 포함한다. 특정 개질 예는 예를 들어, 니켈 촉매를 이용한 촉매 수소화 또는 가열과 함께 염산의 존재 하에서 철을 이용한 처리에 의한 니트로 기의 아미노 기로의 환원; 알킬티오의 알킬설퍼닐 또는 알킬설폰닐로의 산화를 포함한다.

[0237] 또한, 본원에 언급된 반응들 중 일부에서, 화합물에서 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요/요망될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 보호가 필요하거나 요망되는 경우 및 적합한 보호 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 통상적인 보호기는 표준 실무에 따라 사용될 수 있다[예시를 위해, 문헌[T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991] 참조]. 이에 따라, 반응물이 아미노, 카르복시, 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우에, 본원에 언급된 반응들 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0238] 화학식 I, II 및 III의 화합물, 및 이를 제조하기 위해 사용된 임의의 중간체는 실시예 섹션에 나타난 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0239] 생물학적 검정

[0240] 하기 검정을 사용하여 본원에 기술된 화합물의 효과를 측정하였다: a) DNAPK 효소 효능 검정; b) DNAPK 세포 효능 검정. 검정을 기술하는 동안, 일반적으로,

[0241] i. 하기 약어들이 사용된다; DMSO = 디메틸 설펍사이드; DTT= 디티오프레이톨; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산, TR-FRET = 시간 분해 형광 공명 에너지 전달, ATP = 아데노신 트리포스페이트, DTT = 디티오프레이톨, DNA = 데옥시리보핵산, HEPES = (2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산

[0242] ii. IC₅₀ 값은 생물학적 활성의 50%를 억제하는 시험 화합물의 농도이다.

[0243] 검정 a): DNAPK 효소 효능 검정(DNA-PK enz)

[0244] DNAPK에 대한 화합물의 억제 활성은 포스포릴화된 생성물로 전환시키는 형광 표지된 펩티드 기질을 측정하는 TR-FRET에 의해 결정되었다. 형광으로 태그화된 펩티드 기질은 Thermo Fisher Scientific로부터 구매되었다. 최대 농도가 100 μM인 12개 포인트의 절반-log 화합물 농도-반응 곡선은 Echo 555(Labcyte Inc., Sunnyvale, CA)를 이용하여 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 생성되었다. 모든 검정은 3 μl의 전체 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도에서, 백색 Greiner 1536개 웰 저용량 플레이트(Greiner Bio-on, UK)에서 수행되었다. 효소 및 기질은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 실온에서 인큐베이션되었다. 키나제 반응은 이후에, 3 μl의 정지 완충제의 첨가에 의해 켄칭되었다. 정지된 검정 플레이트는 BMG Pherastar를 이용하여 판독되었다.

IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다.

- [0245] 전장 인간 DNAPK 단백질은 이온 교환에 의해 HeLa 세포 추출물로부터 정제되었다. 초기에, DNAPK 단백질은 실온에서 30분 동안 반응 완충제(50 mM Hepes pH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 µg/ml 송아지 흉선 DNA) 중에서 화합물과 함께 인큐베이션되었다. 이후에, 반응은 ATP 및 형광으로 태그화된 펩티드 기질(Fluorescein-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific)의 첨가에 의해 개시되었다. 키나제 반응(18 µM ATP, 35 pM DNAPK, 1.6 µM 펩티드 기질)은 3 µl의 정지 완충제(20 mM Tris pH 7.5, 0.02% 나트륨 아지드, 0.01% Nonidet-P40, 20 µM EDTA, 4 nM Tb 항-포스포-p53 [Ser15] 항체의 첨가에 의해 40분 후에 쉼팅되었다. 반응은 추가 1시간 동안 인큐베이션되었으며, 플레이트는 BMG Pherastar 상에서 판독되었다.
- [0246] 데이터가 분석되었으며, IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다. pIC₅₀ 값은 측정된 반응에서 50% 감소를 위해 요구되는 화합물의 몰 농도의 네가티브 로그(negative logarithm)로서 계산되었다.
- [0247] b) DNAPK 세포 효능 검정(DNA-PK 세포)
- [0248] 화합물 또는 DMSO(디메틸 설폭사이드)는 Echo 555 Acoustic 분배기(Labcyte Inc™)를 이용하여 세포 검정 플레이트 내에 직접적으로, 100%(v/v) DMSO 또는 100% DMSO 중 10 mM로 화합물을 함유한 소스 플레이트로부터 분배되었다. 10 mM 화합물 모액은 고정-첨단 96-헤드 Agilent VPrep liquid handler(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)를 이용하여 1:100으로 희석되어, 4개의 중간체 희석물(10 mM, 100 µM, 1 µM, 10 nM)을 수득하였다. 이러한 1:100 중간체 희석 플레이트는 이후에, 0.3%(v/v)의 검정에서 전체 DMSO 농도를 갖는, 화합물 IC₅₀ 값을 계산하기 위해, Echo에 의해 사용되어 화합물 및 DMSO를 세포 플레이트 내에 12개의 포인트 용량 범위(30, 10, 3.125, 1.25, 0.3, 0.1, 0.03125, 0.0125, 0.003, 0.001, 0.0003125, 0.00003 µM)로 분배하였다.
- [0249] DNAPK 세포 ELISA 검정은 A549 세포주에서 수행되었다. A549 세포는 MEM-F12(최소 필수 영양배지(Minimum Essential Medium) F12 Sigma #D6421), 10%(v/v) 우태아 혈청 및 1%(v/v) 200 mM L-글루타민으로 이루어진 세포 배지에서 배양되었다. 수확 후에, 세포는 검정색의 384-웰 Costar 플레이트(#3712, Corning) 내에 분배되어, 40 µl 세포 배지의 총 부피에서 웰 당 15,000개의 세포를 수득하고, 회전식 인큐베이터에서 37°C, 90% 상대 습도 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션되었다. Greiner 781077 모든-검정색 고-결합 384-웰 ELISA 플레이트는 4°C에서 밤새 PBS/A 중 0.5 µg/ml DNAPK 항체(Abcam #ab1832)로 코팅되었다. 다음 날에, Greiner ELISA 플레이트는 PBS-T로 3회 세척되고, PBS-T를 이용한 추가 3회 세척 전에, 약 2시간 동안 3% BSA/PBS로 블로킹되었다.
- [0250] 시험 화합물 및 기준 대조군은 Labcyte Echo 555 어쿠스틱 분배기(acoustic dispenser)를 이용하여 세포 플레이트 내로 직접적으로 투여되었다. 이후에, 세포 플레이트는 8 Gy(XRAD 320, 테이블 높이 65)의 방사선 선량을 수용하기 전에, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 세포는 세포 배지의 제거 전에 추가 1시간 동안 인큐베이션되었다. 용해 완충제(프로테아제 억제제 카테일 정제의 첨가를 갖는 인-하우스 제조물, Roche # 04 693 116 001 및 포스포타아제 억제제 정제, Roche #04906837001)는 25 µl/웰로 분배되었으며, 플레이트는 4°C에서 30분 동안 인큐베이션되었다. 세포 용해물(20 µl/웰)은 CyBio Felix 액체 조작 플랫폼을 이용하여 DNAPK 항체-코팅된 ELISA로 전달되었으며, ELISA 플레이트는 4°C에서 밤새 인큐베이션되었다.
- [0251] 다음 날에, ELISA 플레이트는 PBS-T로 3회 세척되었고, 인-하우스 pS2056-DNAPK 항체(3% BSA/PBS 중 0.5 µg/ml)로 20 µl/웰로 분배되었다. 플레이트는 PBS-T를 이용한 3회 세척 전에, 실온(RT)에서 2시간 동안 항체와 함께 인큐베이션되었다. 염소 항-토끼 HRP 2차 항체(3% BSA/PBS에서 1:2000 희석; Cell Signaling #7074)는 20 µl/웰로 분배되었으며, 플레이트는 PBS-T를 이용한 3회 세척 전에, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다.
- [0252] QuantaBlu 작업 기질 용액(Thermo Scientific #15169, 제조업체 설명에 따라 제조됨)은 20 µl/웰로 분배되었으며, 키트 내에 제공된 QuantaBlu 정지 용액(Thermo Scientific #15169)을 추가의 20 µl/웰로 분배하기 전에, 플레이트는 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 개별 웰의 형광 강도는 PerkinElmer EnVision 플레이트 판독기를 이용하여 결정되었다.
- [0253] 데이터가 분석되었으며, IC₅₀ 값은 Genedata Screener® 소프트웨어(Genedata, Inc., Basel, Switzerland)를 이용하여 계산되었다. pIC₅₀ 값은 측정된 반응에서 50% 감소를 위해 요구되는 화합물의 몰 농도의 네가티브 로그로서 계산되었다.

- [0254] c) TTK 효소 검정
- [0255] TTK에 대한 화합물의 억제 활성은 이의 SelectScreen® Biochemical Kinase Profiling Service의 일부로서 ThermoFisher Scientific에 의해 실행된 LanthaScreen® Eu 키나제 결합 검정에서 결정되었다. LanthaScreen® Eu 키나제 결합 검정 포맷은 키나제에 대한 Alexa Fluor® 컨쥬게이트 또는 "트레이서(tracer)"의 결합을 이용하며, 이는 Eu-표지된 항-tag 항체의 첨가에 의해 검출된다. 키나제에 대한 트레이서 및 항체의 결합은 높은 정도의 FRET를 야기시키며, 키나제 억제제로 트레이서의 변위는 FRET의 손실을 야기시킨다. 검정에서 측정된 FRET의 정도는 화합물의 결합을 결정하기 위해 사용된다.
- [0256] 최고 농도가 10 μ M인, 10 포인트 3배 희석 화합물 농도-반응 곡선은 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 발생되었다. 모든 검정은 검정색의 비-결합, 저용량 Greiner 384-웰 플레이트(cat. #784207, Greiner)에서, 16 μ l의 총 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도로 수행되었다. 3.84 μ l 키나제 완충제(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA), 8 μ l 2× 키나제/항체 혼합물(최종 농도 5 nM TTK, 2 nM Eu-항-GST, 키나제 완충제에서 제조됨) 및 4 μ l 4× AlexaFluor® 표지된 트레이서 용액(최종 농도 30 nM 트레이서 236, 키나제 완충제에서 제조됨)은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 플레이트 셰이커(plate shaker) 상에서 30초 동안 배치되고, 이후에, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되었다. 이후에, 형광 플레이트 판독기를 이용하여 판독되었다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어(IDBS Ltd, Surrey, UK)를 이용하여 계산되었으며, 곡선은 모델 번호 205(사인형 용량-반응 모델)에 맞았다.
- [0257] d) 오로라-A, 오로라-B, JAK1, JAK2, JAK3 효소 검정
- [0258] AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 및 JAK3에 대한 화합물의 억제 활성은 이의 SelectScreen® Biochemical Kinase Profiling Service의 일부로서 ThermoFisher Scientific에 의해 실행된 Z'-LYTE® 검정에서 결정되었다. Z'-LYTE® 생화학적 검정 포맷은 형광-기반, 결합된-효소 포맷을 이용하고, 단백질 가수분해 분열에 대한 포스포릴화된 펩티드 및 비-포스포릴화된 펩티드의 차등 민감성(differential sensitivity)을 기초로 한 것이다. 펩티드 기질은 FRET 쌍을 구성하는 2개의 형광체, 즉, 각 말단 상에 하나의 형광체로 표지되었다. 1차 반응에서, 키나제는 ATP의 감마-포스페이트를 합성 FRET-펩티드에서의 단일의 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기로 이동시킨다. 2차 반응에서, 부위-특이적 프로테아제는 비-포스포릴화된 FRET-펩티드를 인식하고 분열시킨다. FRET-펩티드의 포스포릴화는 발색 시약(development reagent)에 의한 분열을 억제한다. 분열은 FRET-펩티드 상에서 공여체(즉, 코우마린)와 수용체(즉, 플루오레세인) 사이에서 FRET를 파괴하며, 분열되지 않은, 포스포릴화된 FRET-펩티드는 FRET를 유지시킨다. 400 nm에서 공여체 형광체의 여기 후 수용체 방출에 대한 공여체 방출의 비율(방출 비율(Emission Ratio))을 계산하는, 비율 방법(ratiometric method)은 반응 진행을 정량화하기 위해 이용된다. 분열된 FRET-펩티드 및 분열되지 않은 FRET-펩티드 둘 모두는 형광 신호에 기여하고, 이에 따라, 방출 비율에 기여한다. FRET-펩티드의 포스포릴화 크기는 방출 비율로부터 계산될 수 있다. 방출 비율은 FRET-펩티드가 포스포릴화된 경우(즉, 키나제 억제하지 않음) 낮게 유지될 것이고, FRET-펩티드가 비-포스포릴화된 경우(즉, 키나제 억제함) 높을 것이다.
- [0259] 최고 농도가 10 μ M인, 10 포인트 3배 희석 화합물 농도-반응 곡선은 DMSO 중에 용해된 10 mM 화합물 모액으로부터 발생되었다. 모든 검정은 검정색의 비-결합, 저용량 Corning 384-웰 플레이트(cat. #4514, Corning)에서, 10 μ l의 총 반응 부피 및 1%(v/v) 최종 DMSO 농도로 수행되었다. 2.4 μ l 키나제 완충제(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA), 5 μ l 2× 펩티드/키나제 혼합물(각 키나제에 대해 하기에 상세히 설명됨) 및 2.5 μ l 4× ATP 용액(키나제 완충제에서 제조됨)은 화합물 플레이트에 별도로 첨가되고, 플레이트 셰이커 상에서 30초 동안 배치되고, 이후에, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되었다. 이후에, 키나제 반응은 5 μ l의 발색 시약(ThermoFisher Scientific 소유권)의 첨가에 의해 켜졌다. 검정 플레이트는 30초 동안 플레이트 셰이커 상에 배치되고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션되고, 이후에, 형광 플레이트 판독기를 이용하여 판독되었다. IC₅₀ 값은 XLfit 소프트웨어(IDBS Ltd, Surrey, UK)를 이용하여 곡선이 모델 번호 205(사인형 용량-반응 모델)에 부합하도록 계산되었다.
- [0260] **오로라 A(AurA):** 2X AURKA(오로라 A)/Ser/Thr 01(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μ l 키나제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 15 nM AURKA(오로라 A), 2 μ M Ser/Thr 01 및 10 μ M ATP(Km app)로 이루어졌다. 1시간 키나제 반응 인큐베이션 후에, 5 μ l의 발색 시약의 1:4096 희석물이 첨가되었다.

[0261] **오로라 B(AurB):** 2X AURKB(오로라 B)/Ser/Thr 01(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μ l 키나제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 23 nM AURKB(오로라 B), 2 μ M Ser/Thr 01 및 75 μ M ATP(Km app는 81 μ M ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나제 반응 인큐베이션 후에, 5 μ l의 발색 시약의 1:4096 희석물이 첨가되었다.

[0262] **JAK1:** 2X JAK1/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 6.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% NaN₃에서 제조되었다. 최종 10 μ l 키나제 반응은 50 mM HEPES pH 7.0, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% NaN₃ 중 74 nM JAK1, 2 μ M Tyr 06 및 75 μ M ATP(Km app는 87 μ M ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나제 반응 인큐베이션 후에, 5 μ l의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0263] **JAK2:** The 2X JAK2/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μ l 키나제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 0.27 nM JAK2, 2 μ M Tyr 06 및 25 μ M ATP(Km app는 31 μ M ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나제 반응 인큐베이션 후에, 5 μ l의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0264] **JAK3:** 2X JAK3/Tyr 06(ThermoFisher Scientific 소유권) 혼합물은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA에서 제조되었다. 최종 10 μ l 키나제 반응은 50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA 중 2.4 nM JAK3, 2 μ M Tyr 06 및 10 μ M ATP(Km app는 14 μ M ATP로서 측정됨)로 이루어졌다. 1시간 키나제 반응 인큐베이션 후에, 5 μ l의 발색 시약의 1:128 희석액이 첨가되었다.

[0265] 실시예는 상기 검정에서 시험되었으며, 하기 데이터가 관찰되었다(나타낸 데이터는 2회 이상의 실험으로부터 관찰된 pIC₅₀ 값의 산술 평균이다).

실시예	DNA-PK enz pIC ₅₀	DNA-PK 세포 pIC ₅₀	TTK enz pIC ₅₀	JAK1 enz pIC ₅₀	JAK2 enz pIC ₅₀	JAK3 enz pIC ₅₀	AurA enz pIC ₅₀	AurB enz pIC ₅₀
1	10.0	6.7	5.9	<5	<5.2	<5	<5	<5
2	9.8	7.3	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
3	>10	7.2	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
4	9.0	6.6	6.0	<5	<5	<5	<5	<5
5	9.1	7.0	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
6	>10	8.3	7.2	<5	<5	<5	<5	<5
7	>10	7.3	6.9	<5	<5	<5	<5	<5
8	>10	8.0	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
9	>10	8.1	6.1	<5	<5	<5	<5.1	<5
10	>10	8.0	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
11	9.8	7.7	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
12	>10	7.7	6.3	<5	<5	<5	<5	<5
13	9.7	7.8	6.5	<5	<5	<5	<5	<5
14	>10	8.0	7.0	<5	<5	<5	<5	<5
15	>10	7.8	6.6	<5	<5	<5	<5	<5
16	>10	7.8	6.7	<5	<5	<5	<5	<5
17	>10	7.0	6.5	<5	<5	<5	<5	<5
18	9.6	7.3	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
19	9.8	7.6	6.7	<5	<5	<5	<5	<5
20	10.0	7.7	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
21	>10	7.8	6.4	<5	<5	<5	<5	<5

[0266]

22	9.8	7.6	5.5	<5	<5	<5	<5	<5
23	9.4	7.2	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
24	9.1	7.1	5.6	<5	<5	<5	<5	<5
25	9.7	7.4	6.2	<5	<5	<5	<5	<5
26	9.8	7.4	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
27	>10	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
28	>10	7.8	6.1	<5	<5	<5	5.3	<5
29	>10	7.6	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
30	9.9	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
31	9.9	7.6	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
32	>10	7.7	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
33	9.3	6.9	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
34	>10	7.5	5.3	<5	<5	<5	<5	<5
35	>10	7.4	5.9	<5	<5	5.2	<5	<5
36	9.7	7.5	6.0	<5	<5.1	<5	<5	<5
37	9.2	6.5	5.7	<5	<5	<5	<5	<5
38	8.0	5.5	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
39	9.0	7.1	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
40	9.5	6.8	5.8	<5	<5	<5.1	<5	<5
41	8.6	6.2	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
42	8.9	6.5	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
43	7.8	5.7	<5	<5	<5	<5	<5	<5
44	8.5	6.7	<5.1	<5	<5	<5	<5	<5
45	9.2	7.0	5.2	<5	<5	<5	<5	<5
46	8.1	6.2	5.4	<5	<5	<5	<5	<5
47	9.0	6.7	5.8	<5	<5	<5	<5	<5
48	9.0	6.5	5.9	<5	<5	<5	<5	<5
49	8.8	6.6	5.7	<5	<5	<5	<5	<5

[0267]

50	8.4	6.4	5.2	<5	<5	<5	<5	<5
51	>10	7.9	6.4	<5	<5	<5	<5	<5
52	9.3	7.0	5.6	<5	<5	<5.1	<5	<5

[0268]

[0269]

측정된 데이터로부터, 실시예가 이러한 특정 타겟, 즉, TTK, JAK1, JAK2, JAK3, 오로라 A, 오로라 B에 대해 선택적인 DNA-PK 억제제임을 알 수 있다. 효소와 비교하면, pIC₅₀ 값은, 실시예가 나타난 다른 타겟에 비해 DNA-PK로부터의 2.5 log 단위 초과와 선택성을 가짐을 나타낸다. 이는 IC₅₀ 값들 사이에 300배 초과와 선택성과 동일하다.

[0270]

또한, 화학식 I의 특정 DNA-PK 억제제는 특히, R¹이 염기성 기이고, 예를 들어, R¹이 피롤리디닐 또는 피페리디닐일 때, 양호한 분포 부피를 나타내고, 결과적으로 생체내에서 더 긴 반감기를 가질 수 있다. 더 긴 반감기는 이러한 화합물이 특정 병용 요법 시나리오에 유용할 수 있음을 의미한다.

[0271]

실시예 44 및 실시예 52에 대한 약동학적 데이터는 표 D에 나타나 있다. 데이터는 한 위스타 랫트 또는 비글 개에 화학식 I의 화합물의 급성 투여 후 24시간까지 혈장 수집으로부터 획득된 것이다. 한 위스타 랫트에 i) 1 mg/kg(1 M HCl을 사용하여 pH가 3.96으로 조정된 100% 탈이온수)의 정맥내 용량 또는 5 mg/kg(물 중 5% DMSO/95% SBE-B-CD(30% w/v), pH는 1 M HCl을 사용하여 3.87로 조정됨)의 경구 용량으로서 실시예 44, 또는

ii) 0.5 mg/kg(물 중 5% DMSO/95% SBE-B-CD(30% w/v))의 정맥내 용량 또는 1 mg/kg(100%(물 중 0.5% HPMC/0.1% TWEEN))의 경구 용량으로서 실시예 52를 투여하였다. 비글 개에 i) 0.5 mg/kg의 정맥내 용량 또는 1 mg/kg의 경구 용량으로서 실시예 44(두 투여 경로 모두에 대해 물 중 DMSO/95% SBE-B-CD(30% w/v)), 또는 ii) 0.5 mg/kg(물 중 5% DMSO/95% SBE-B-CD(30% w/v))의 정맥내 용량 또는 1 mg/kg(100%(물 중 0.5% HPMC/0.1% TWEEN))의 경구 용량으로서 실시예 52를 투여하였다.

표 D

	실시예 44	실시예 52
개별 PK 랫트:		
청소율 (CL)	13 mL/분/kg	12.2 mL/분/kg
분포 부피 (V)	3.4 L/kg	1.65 L/kg
경구 $t_{1/2}$	3.9 h	3.6 h
iv $t_{1/2}$	4.3 h	4.6 h
개별 PK 개:		
청소율 (CL)	7.5 mL/분/kg	16 mL/분/kg
분포 부피 (V)	7.8 L/kg	5.4 L/kg
경구 $t_{1/2}$	측정 불가	6.3 h
iv $t_{1/2}$	15 h	6.2 h

본 화합물은 당해 분야에 공지된 기술에 의해 측정될 수 있고 치료적 또는 예방적 적용을 위한 화합물의 평가 또는 선택에서 사용될 수 있는 추가의 생물학적 또는 생리학적 성질을 기초로 하여 추가로 선택될 수 있다.

이의 DNA-PK 억제 활성의 결과로서, 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 요법에 유용할 것으로 기대된다.

따라서, 본 개시의 화합물은 항종양제로서 가치가 있다. 특히, 본 개시의 화합물은 고형 및/또는 액체 종양 질병의 억제 및/또는 치료에서의 항증식제, 아폽토시스제 및/또는 항침습제로서 가치가 있다. 특히, 본 개시의 화합물은 DNA-PK의 억제에 민감한 그러한 종양의 예방 또는 치료에서 유용할 것으로 기대된다. 또한, 본 개시의 화합물은 DNA-PK에 의해 단독으로 또는 부분적으로 매개된 그러한 종양의 예방 또는 치료에서 유용할 것으로 기대된다. 이에 따라, 본 화합물은 이러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 DNA-PK 효소 억제 효과를 형성시키기 위해 사용될 수 있다.

본원에 기술된 바와 같이, DNA-PK의 억제제는 암, 및 특히 고형 종양 및 이의 전이 및 혈액 종양과 같은 증식성 질병의 치료를 위한 치료적 가치가 있을 것이다.

이에 따라 환자의 암 치료에서 유용한 항암 효과는 항종양 효과, 반응 속도, 질병 진행에 대한 시간 및 생존율을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 개시의 치료 방법의 항종양 효과는 종양 성장의 억제, 종양 성장 지연, 종양의 퇴행, 종양의 수축, 치료 중단시 종양의 재성장까지의 증가된 시간, 질병 진행의 감속을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 항암 효과는 예방적 치료뿐만 아니라 현존하는 질병의 치료를 포함한다.

"암"이 언급되는 경우에, 이는 비-전이성 암 및 또한 전이성 암 둘 모두를 포함하며, 이에 따라, 암을 치료하는 것은 원발성 종양 및 또한 종양 전이 둘 모두의 치료를 포함하는 것이다.

"DNA-PK 억제 활성화"는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 부재 하에서의 DNA-PK 키나제의 활성화에 비해, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 존재에 대한 직접 또는 간접 반응으로서 DNA-PK의 활성의 감소를 지칭한다. 이러한 활성화 감소는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 DNA-PK의 직접 상호 작용에 기인하거나, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 DNA-PK 활성화에 영향을 미치는 하나 이상의 다른 인자의 상호 작용에 기인한 것일 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 DNA-PK에 직접적으로 결합시킴으로써, 다른 인자가 DNA-PK 활성을 (직접적으로 또는 간접적으로) 감소시킴으로써, 또는 세포 또는 유기체에 존재하는 DNA-PK의 양을 (직접적으로 또는 간접적으로) 감소시킴으로써, DNA-PK를 감소시킬 수 있다.

용어 "요법"은 이의 증상을 중 하나, 일부 또는 모두를 전부 또는 일부 완화시키거나, 기저 병인(underlying pathology)을 교정하거나 보상하기 위해 질병을 다루는 이의 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도된다. 용어 "요법"은 또한, 상반되게 특별히 명시하지 않는 한, "예방"을 포함한다. 용어 "치료학적" 및 "치료학적으로"는 상응하는 방식으로 해석되어야 한다.

- [0282] 용어 "예방"은 이의 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도되고, 질병의 발달을 방지하기 위한 원발성 예방, 및 질병이 이미 발달되어 환자가 질병 또는 질병과 관련된 새로운 증상의 발달의 격화(exacerbation) 또는 악화(worsening)에 대해 일시적으로 또는 영구적으로 보호되는 2차 예방을 포함한다.
- [0283] 용어 "치료"는 "요법"과 같은 뜻으로 사용된다. 유사하게, 용어 "치료하다"는 "요법"이 본원에서 정의되는 바와 같은 경우에, "요법을 적용하는" 것으로서 여겨질 수 있다.
- [0284] 일 구현예에서, 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0285] 일 구현예에서, 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0286] 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 질병의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 DNA-PK에 의해 매개된 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 혈액암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0287] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0288] 일 구현예에서, DNA-PK에 의해 매개된 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다. 일 구현예에서, 상기 DNA-PK에 의해 매개된 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 혈액암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0289] 일 구현예에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0290] 일 구현예에서, 질병을 치료하는 방법으로서, DNA-PK의 억제에 이러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 유익하며, 상기 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 질병은 암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 혈액암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0291] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0292] 용어 "치료학적 유효량"은 피검체에 "요법"을 제공하거나 피검체에서 질병 또는 장애를 "치료하는" 데 효과적인, 본원의 임의의 구현예에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 양을 지칭한다. 암의 경우에, 치료학적 유효량은 상기 "요법", "치료," 및 "예방"의 정의에 기술된 바와 같이, 피검체에서 관찰 가능하거나 측정 가능한 임의의 변경을 야기시킬 수 있다. 예를 들어, 유효량은 암 또는 종양 세포의 수를 감소시키거나; 전체 종양 크기를 감소시키거나; 예를 들어, 연조직 및 뼈를 포함하는 말초 장기로의 종양 세포 침투를 억제하거나 정지시키거나; 종양 전이를 억제하거나 정지시키거나; 종양 성장을 억제하고 정지시키거나; 암과 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화시키거나; 이환률 및 사망률을 감소시키거나; 삶의 질을 개선시킬 수 있거나; 이러한 효과의 조합일 수 있다. 유효량은 DNA-PK 활성의 억제에 대해 반응적인 질병의 증상을 감소시키는 데 충분한 양일 수 있다. 암 치료법(cancer therapy)을 위하여, 생체내 효능은 예를 들어, 생존 기간, 질병 진행까지의 시간(TTP; time to disease progression), 반응 속도(RR; response rate), 반응 시간, 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 유효량은 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 제제와의 동시 사용에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 병용 요법이 사용되는 경우에, 본 명세서에 기술된 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 양, 및 다른 약제학적 활성제(들)의 양은 합할 때, 동물 환자의 타겟화된 장애를 치료하는 데 공동으로 효과적이다. 이러한 맥락에서, 이러한 것이 합할 때, 상술된 바와 같이 DNA-PK 활성의 억제에 반응하는 질병의 증상을 감소시키는 데 충분한 경우에, 합한 양은 "치료학적 유효량"이다. 통상적으로, 이러한 양은 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해 본 명세서에 기술된 투여 범위, 및 다른 약제학적 활성 화합물(들)의 승인된 또는 달리 공개된 투여 범위(들)와 함께 출발함으로써 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0293] "온혈 동물"은 예를 들어, 인간을 포함한다.

- [0294] 일 구현예에서, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 혈액암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0295] 암이 일반적인 의미로 언급되는 임의의 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암, 예를 들어, 유방암, 난소암, 췌장암, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종일 수 있다.
- [0296] 본 명세서에 기술된 항암 치료는 단독 요법으로서 유용할 수 있거나, 화학식 I의 화합물의 투여 이외에, 통상적인 수술, 방사선 요법 또는 화학요법; 또는 이러한 추가 요법들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 통상적인 수술, 방사선 요법 또는 화학요법은 화학식 I의 화합물을 이용한 치료와 동시에, 순차적으로, 또는 개별적으로 시행될 수 있다.
- [0297] 병용 요법이 "동시에" 시행되는 경우에, 이는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 추가 항암 물질 둘 모두를 포함하는 단일 투약 형태(예를 들어, 정제)를 이용한 환자의 치료; 및 또한, 각각이 개별 병용 파트너 중 하나를 개별적으로 포함하는 개별 투약 형태의 동시 투약을 포함한다.
- [0298] 병용 요법이 "순차적으로" 또는 "개별적으로" 시행되는 경우에, 이는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제1 투약 형태(예를 들어, 정제)를 이용한 환자의 치료, 이후 추가 항암 물질을 포함하는 제2 투약 형태를 이용한 동일한 환자의 치료; 또는 특정 항암 물질을 포함하는 단일 투약 형태(예를 들어, 정제)를 이용한 환자의 치료, 이후 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제2 투약 형태를 이용한 동일한 환자의 치료를 포함한다. 순차적 또는 개별 투여 사이의 간격은 본 명세서의 정보를 참조하여 숙련된 실무자에 의해 판단될 수 있다.
- [0299] 방사선 요법은 하기 요법 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0300] i. 전자기 방사선을 이용한 외부 방사선 요법, 및 전자기 방사선을 이용한 수술중 방사선 요법;
- [0301] ii. 조직내 방사선 요법 또는 관내 방사선 요법을 포함하는, 내부 방사선 요법 또는 근접치료(brachytherapy); 또는
- [0302] iii. 요오드 131 및 스트론튬 89를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 전신 방사선 요법.
- [0303] 따라서, 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 방사선 요법과 병용되어 투여되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0304] 일 구현예에서, 암의 동시, 개별 또는 순차적 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 방사선 요법과 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 온혈 동물에 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 방사선 요법을 시행하는 것을 포함하며, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인 방법이 제공된다.
- [0305] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 온혈 동물에 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 방사선 요법을 시행하는 것을 포함하며, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 방사선 요법이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 암은 고형암이다.
- [0306] 임의의 구현예에서, 방사선 요법은 상기 포인트 (i) 내지 (iii)에 나열된 방사선 요법의 카테고리 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0307] 화학요법은 하기 항종양 물질 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0308] i. 종양 내과(medical oncology)에서 사용되는 바와 같은, 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합물, 예를 들어,

항종양 항생제(예를 들어, 안트라사이클린, 예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 피라루비신, 다우노마이신, 발루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 암루비신 및 미트라마이신); 및 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 에피도도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 이리노테칸, 토포테칸 및 캄프토테신);

- [0309] ii. CHK 키나제와 같은 DNA 복구 메커니즘의 억제제; ATM 억제제(예를 들어, AZD0156 및 AZD1390); 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제의 억제제(올라파립을 포함하는 PARP 억제제); ATR 키나제의 억제제(예를 들어, 세렐라세르티프/AZD6738); 및 WEE1 키나제의 억제제(예를 들어, 아다보세르티프/AZD1775/MK-1775); 및
- [0310] iii. 예를 들어, PD-L1에 대한 차단 항체(예를 들어, 두르발루맵/MEDI4736)와 같은 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체의 및 생체내 접근법을 포함하는 면역요법 접근법.
- [0311] 이에 따라, 일 구현예에서, 암의 치료를 위해 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 추가적인 항종양 물질과 병용되어 투여된다. 일 구현예에서, 하나의 추가적인 항종양 물질이 존재한다. 일 구현예에서, 두 개의 추가적인 항종양 물질이 존재한다. 일 구현예에서, 세 개 이상의 추가적인 항종양 물질이 존재한다.
- [0312] 일 구현예에서, 암의 동시, 별도 또는 순차적인 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 추가적인 항종양 물질과 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0313] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 투여하는 것을 포함하고, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가적인 항종양 물질의 양이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0314] 일 구현예에서, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고, 상기 온혈 동물에 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하고, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 추가적인 항종양 물질의 양이 항암 효과를 형성시키는 데 공동으로 효과적인, 암 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0315] 임의의 구현예에서, 추가적인 항종양 물질은 상기 포인트 (i) 내지 포인트 (iii)에 나열된 항종양 물질들 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0316] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 항신생물제(anti-neoplastic agent)가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 하나의 항신생물제와 병용되어 투여된다. 일 구현예에서, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에서의 항신생물제의 리스트로부터 선택된다.
- [0317] 일 구현예에서, 암의 동시, 별도 또는 순차적 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 항신생물제가 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되는데, 여기서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 하나의 항신생물제와 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여된다. 일 구현예에서, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에서의 항신생물제의 리스트로부터 선택된다.
- [0318] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신, 올라파립, AZD6738 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 올라파립, AZD6738 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 병용되어 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

- [0319] 일 구현예에서, 암의 동시, 개별 또는 순차적 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신, 올라파립, AZD6738 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 올라파립, AZD6738 및 AZD0156으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질과 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0320] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 올라파립과 병용되어 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 올라파립과 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0321] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신과 병용되어 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신과 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0322] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제 조성물은 또한, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0323] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 항종양 물질을 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 약제 조성물은 또한, 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0324] 추가 구현예에 따르면,
- [0325] a) 제1 단위 투약 형태의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0326] b) 추가 단위 투약 형태의 추가의 추가적인 항종양 물질;
- [0327] c) 상기 제1 단위 투약 형태 및 추가의 단위 투약 형태를 함유하기 위한 용기 수단; 및 선택적으로,
- [0328] d) 사용 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0329] 일 구현예에서, 항종양 물질은 항신생물제를 포함한다.
- [0330] 임의의 구현예에서, 항신생물제가 언급되는 경우에, 항신생물제는 상기 포인트 (i)에 나열된 제제들 중 하나 이상이다.
- [0331] 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0332] 이에 따라, 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 제공된다.
- [0333] 약제 조성물은 경구 용도를 위해(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐, 수성 또는 오일 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 파립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 용도를 위해(예를 들어, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 오일 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입(insufflation)에 의한 투여를 위해(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여를 위해(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 근육내 투약을 위한 멸균 수성 또는 오일 용액으로서), 또는 직장 투약을 위한 좌제로서 적합한 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 당해 분야에 널리 공지된, 통상적인 약제학적 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 얻어질 수 있다. 이에 따라, 경구 용도를 위해 의도된 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 착향제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.

- [0334] 일 구현예에서, 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 제공된다.
- [0335] 일 구현예에서, 암의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 암은 고형암 또는 혈액암이다. 일 구현예에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 췌장암, 혈액암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 위암 및 두경부 편평 세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0336] 화학식 I의 화합물은 일반적으로, 2.5 내지 5000 mg/m² 동물의 신체 면적 범위, 또는 대략적으로 0.05 내지 100 mg/kg 범위 내의 단위 용량으로 온혈 동물에 투여될 것이며, 이는 일반적으로 치료학적 유효 용량을 제공한다. 단위 투여 형태, 예를 들어, 정제 또는 캡슐은 대개, 예를 들어, 0.1 내지 250 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 일일 용량은 치료될 숙주, 특정 투여 경로, 동시-시행되는 임의의 요법, 및 치료될 병의 중증도에 따라 반드시 달라질 것이다.
- [0337] **실시예**
- [0338] 본 발명의 다양한 구현예는 하기 실시예에 의해 예시된다. 이러한 구현예는 실시예로 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.
- [0339] 달리 기술하지 않는 한, 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하였다. 모든 용매 및 상업적 시약은 실험실 등급이었고, 입수한 상태로 사용되었다.
- [0340] 일반적인 실험
- [0341] 실시예의 준비 동안, 일반적으로,
- [0342] (i) 작업은 달리 기술하지 않는 한, 실온(rt), 즉, 17 내지 25℃ 범위에서 그리고 불활성 가스, 예를 들어, N₂ 또는 Ar의 분위기 하에서 수행되었다;
- [0343] (ii) 일반적으로, 반응 과정 이후에, 박막 크로마토그래피(TLC) 및/또는 대개 질량 분광계(LCMS)가 결합된 분석용 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC 또는 UPLC)로 진행되었다. 제공된 반응 시간은 반드시 달성 가능한 최소치를 필요로 하는 것은 아니다;
- [0344] (iii) 필요한 경우에, 유기 용액은 무수 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄ 위에서 건조되었으며, 워크 업 절차(work up procedure)는 전통적인 상 분리 기술을 이용하여 또는 (xiii)에 기술되는 바와 같은 SCX를 이용하여 수행되었으며, 증발은 진공 중에서 회전 증발에 의해 또는 Genevac HT-4 / EZ-2 또는 Biotage V10에서 수행되었다;
- [0345] (iv) 수율은 존재하는 경우에, 반드시 달성 가능한 최대치를 필요로 하는 것은 아니며, 필요한 경우에, 더 많은 양의 반응 산물이 요망되는 경우에 반응이 반복되었다;
- [0346] (v) 일반적으로, 화학식 I의 최종 산물의 구조는 핵자기공명(NMR) 및/또는 질량 스펙트럼 기술에 의해 확인되었으며; 전자분무 질량 스펙트럼 데이터는 양이온 및 음이온 데이터 둘 모두를 획득하는 Waters 단일 사극자 질량 분광계에 결합된 Waters Acquity UPLC를 이용하여 통상적으로 얻었으며, 일반적으로, 부모 구조와 관련한 이온들만이 보고되며; 양성자 NMR 화학적 이동 값은 500 MHz의 전계 강도에서 작동하는 Bruker AV500 분광계, 400 MHz에서 작동하는 Bruker AV400, 또는 300 MHz에서 작동하는 Bruker AV300을 이용하여 델타 스케일로 측정되었다. 달리 기술하지 않는 한, NMR 스펙트럼은 d₆-디메틸설폭사이드 중에서 500 MHz에서 얻어졌다. 하기 약어가 사용된다: s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼테트(quartet); m, 멀티플렛(multiplet); bs, 브로드(broad); qn, 쿼테트(quintet);
- [0347] (vi) 달리 기술하지 않는 한, 비대칭 탄소 및/또는 황 원자를 함유한 화합물은 분해되지 않았다;
- [0348] (vii) 중간체는 반드시 완전히 정제될 필요는 없으며, 이의 구조 및 순도는 TLC, 분석용 HPLC/UPLC, 및/또는 NMR 분석 및/또는 질량 분석법에 의해 평가되었다;
- [0349] (viii) 달리 기술하지 않는 한, 플래시 컬럼 크로마토그래피(fcc)는 Merck Kieselgel 실리카(Art. 9385) 상에서 또는 역상 실리카(Fluka silica gel 90 C18) 상에서 또는 Silicycle 카트리지(40 내지 63 μm 실리카, 4 내지 330 g 중량) 상에서 또는 Grace resolv 카트리지(4 내지 120 g) 상에서 또는 RediSep Rf 1.5 Flash 컬럼 상에서 또는 RediSep Rf 고성능 Gold Flash 컬럼(150 내지 415 g 중량) 상에서 또는 RediSep Rf Gold C18 역상 컬럼(20 내지 40 μm 실리카) 상에서, Isco CombiFlash Companion 시스템 또는 유사한 시스템을 이용하여 수동으

로 또는 자동으로 수행되었다;

- [0350] (ix) 분취용 역상 HPLC(RP HPLC)는 용리액으로서 감소하는 극성 혼합물, 예를 들어, 용매 A로서 [0.1% 포름산 또는 0.3 내지 5% 수성 암모늄 하이드록사이드($d=0.91$) 함유] 및 용매 B로서 아세트니트릴을 사용하면서 통상적으로 Waters XSelect CSH C18 컬럼($5\ \mu\text{m}$ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)을 이용하여 C18 역상 실리카 상에서 수행되었다; 통상적인 절차는 하기와 같을 것이다: 10 내지 20분에 걸쳐, 분당 40 내지 50 mL로, 용매 A 및 용매 B 각각의 95:5 혼합물에서 용매 A 및 용매 B의 5:95 혼합물까지(또는 적절한 경우 대안적인 비)의 용매 구배.
- [0351] (x) 하기 분석용 UPLC 방법이 사용되었다; 일반적으로, 역상 C18 실리카는 1 mL/분의 유량으로 사용되었으며, 검출은 전자분무 질량 분광계에 의해 및 220 내지 320 nm의 파장 범위를 기록하는 UV 흡광도에 의한 것이었다. 분석용 UPLC는 Waters XSelect CSH C18 컬럼(치수 $2.1 \times 50\ \text{mm}$ 및 입자 크기 1.7 마이크론을 가짐)을 이용하여, CSH C18 역상 실리카 상에서 수행되었다. 용리액으로서 감소하는 극성 혼합물, 예를 들어, 용매 A로서 물 (0.1% 포름산 또는 0.1% 암모니아 함유)과 용매 B로서 아세트니트릴의 감소하는 극성 혼합물을 사용하는 구배 분석이 이용되었다. 통상적인 2분 분석용 UPLC 방법은 1.3분에 걸쳐 분당 대략 1 mL로, 용매 A 및 용매 B 각각의 97:3 혼합물에서 용매 A 및 용매 B의 3:97 혼합물까지의 용매 구배를 이용할 것이다.
- [0352] (xi) 특정 화합물이 산부가염, 예를 들어, 모노-하이드로클로라이드 염 또는 디-하이드로클로라이드 염으로서 얻어진 경우에, 염의 화학양론은 화합물에서 기본 기의 수 및 특성을 기초로 하였으며, 염의 정확한 화학양론은 일반적으로, 예를 들어, 원소 분석 데이터에 의해 결정되지 않았다;
- [0353] (xii) 반응이 마이크로파의 사용을 언급하는 경우에, 하기 마이크로파 반응기들 중 하나가 사용되었다: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator 또는 CEM Explorer;
- [0354] (xiii) 화합물은 Isolute SPE 플래시 SCX-2 또는 SCX-3 컬럼(International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK)을 이용한 강한 양이온 교환(strong cation exchange; SCX) 크로마토그래피에 의해 정제되었다;
- [0355] (xiv) 하기 분취용 키랄 HPLC 방법은 Gilson GX-281 HPLC 및 DAICEL CHIRALPAK IC($2 \times 25\ \text{cm}$, $5\ \mu\text{m}$) 또는 DAICEL CHIRALPAK IF($2 \times 25\ \text{cm}$, $5\ \mu\text{m}$) 또는 Xbridge Prep OBD C18 컬럼($3 \times 15\ \text{cm}$, $5\ \mu\text{m}$)을 이용하여 수행되었다; 일반적으로, 유량은 10 내지 350 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 1 내지 100 mg/mL의 샘플 농도는 적합한 용매 혼합물 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 0.5 내지 10 mL이며, 실행 시간은 10 내지 150분이며, 통상적인 오븐 온도는 25 내지 35°C이었다;
- [0356] (xv) 하기 분석용 키랄 HPLC 방법은 Shimadzu UFLC 및 Daicel CHIRALPAK IC-3($50 \times 4.6\ \text{mm}$ 3 μm) 또는 Daicel CHIRALPAK IF-3($50 \times 4.6\ \text{mm}$ 3 μm)을 이용하여 수행되었다; 일반적으로, 유량은 1 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 1 mg/mL의 샘플 농도는 EtOH와 같은 적합한 용매 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 약 10 μL 이며, 실행 시간은 10 내지 60분이며, 통상적인 오븐 온도는 25 내지 35°C이었다;
- [0357] (xvi) 하기 분취용 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC) 방법이 사용되었다; 일반적으로, 유량은 약 70 mL/분이었으며, 검출은 254 nm의 통상적인 파장에서 UV 흡광도에 의한 것이었다. 약 100 mg/mL의 샘플 농도는 MeOH와 같은 적합한 용매 중에서 사용되었으며, 주입 부피는 약 0.5 mL이며, 실행 시간은 10 내지 150분이며, 통상적인 오븐 온도는 25 내지 35°C이었다;
- [0358] (xvii) 일반적으로 실시예 및 중간체 화합물은 ACD Name, ChemDraw Ultra(CambridgeSoft)의 "Structure to Name" 부분, 또는 Biovia Draw 2016을 이용하여 명명되었다;

[0359] (xviii) 상기 언급된 것들 이외에, 하기 약어들이 사용되었다:

Ac ₂ O	아세트산 무수물	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
BINAP	2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프탈렌	iPrOH	<i>o</i> /소-프로판올
CDCl ₃	중수소화된 클로로포름	MeCN	아세토니트릴
conc.	농축된	MeI	요오도메탄
DBU	1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔	MeOD	D ₃ -메탄올
DCM	디클로로메탄	MeOH	메탄올
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민	MTBE	메틸 3-부틸 에테르
DMA	<i>N,N</i> -디메틸아세트아미드	<i>m/z</i>	질량 분석 피크(들)
DMAP	4-디메틸아미노피리딘	NaH	나트륨 하이드라이드
DME	1,2-디메톡시에탄	NBS	<i>N</i> -브로모숙신아미드
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드	NH ₄ Cl	암모늄 클로라이드
DMF-DMA	디메틸포름아미드 디메틸아세탈	NMP	1-메틸피롤리딘-2-온
DMSO	디메틸설폭사이드	rt	실온
DSC	시차 주사 열량법	Sat.	포화된
Et ₃ N	트리에틸아민	SCX	강한 양이온 교환
EtOAc	에틸 아세테이트	SFC	초임계 액체 크로마토그래피
Et ₂ O	디에틸 에테르	TBAB	테트라 <i>m</i> -부틸암모늄 브로마이드
EtOH	에탄올	TBAF	테트라 <i>m</i> -부틸암모늄 플루오라이드
FA	포름산	THF	테트라하이드로퓨란
fcc	플래시 컬럼 크로마토그래피	XRPD	X-선 분말 회절
h	시간(들)		
RuPhos	2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로폭시바이페닐		
RuPhos Pd G3	[(2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-다이소프로폭시-1,1'-바이페닐)(2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트		
Brettphos Pd G3	[(2-디사이클로헥실포스포노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트		

[0360]

[0361]

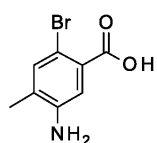
(xix) XRPD 분석을 위해 사용된 기기는 Bruker D4이었다. Bruker 실리콘 단결정(SSC) 웨이퍼 마운트 상에 결정질 물질의 샘플을 마운팅하고 현미경 슬라이드의 도움으로 샘플을 박막으로 퍼지게 함으로써 X-선 분말 회절을 결정하였다. 샘플을 분당 30회 회전수로 회전시키고(카운팅 통계를 개선하기 위함), 1.5418 옹스트롬의 파장으로 40 kV 및 40 mA에서 작동하는 구리 장-미세 초점 튜브에 의해 생성된 X-선을 조사하였다. 표준된 X-선 소스를 V20으로 설정된 자동 가변 발산 슬릿으로 통과시키고, 반사된 방사선을 5.89 mm 안티 스캐터 슬릿 및 9.55 mm 검출기 슬릿을 통해 유도하였다. 샘플을 0.02° 증분 당 공칭 0.12초 노출과 함께 2° 내지 40° 2θ의 스캔 범위에 걸쳐 θ-2θ 구성의 반사 기하학으로 측정하였다. 기기에는 위치 감지 검출기(Lynxeye)가 장착되었다. X-선 분말 회절 분야의 당업자는 피크의 상대 강도가 예를 들어, 크기가 30 마이크론 초과인 그레인, 및 샘플의 분석에 영향을 미칠 수 있는 비-단일 중형비에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한, 샘플이 회절계에 놓여 있는 정확한 높이, 및 회절계의 영점 보정에 의해, 반사 위치가 영향을 받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평탄도 또한 약간의 영향을 미칠 수 있다. 이에 따라, 제시된 회절 패턴 데이터는 절대값으로 여겨지지 않는다;

[0362]

(xx) 시차 주사 열량법을 위해 사용된 기기는 TA Instruments Q2000 DSC이었다. 통상적으로, 뚜껑이 장착된 표준 알루미늄 팬에 함유되어 있는 3 mg 미만의 물질을 25°C 내지 300°C의 온도 범위에 걸쳐 분당 10°C의 일정한 가열 속도로 가열하였다. 질소를 사용한 퍼지 가스를 분당 50 mL의 유량으로 사용하였다. 열 데이터를 표준 소프트웨어, 예를 들어, TA INSTRUMENTS®로부터의 Universal v.4.5A를 이용하여 분석하였다.

[0363]

중간체 1: 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조산



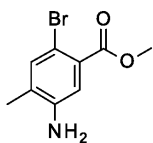
[0364]

[0365]

NBS(11.87 g, 66.15 mmol)를 DMF(50 mL) 중 3-아미노-4-메틸벤조산(10.00 g, 66.15 mmol)에, 온도가 15°C 초과로 상승하지 않도록 5°C에서 5분의 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 얻어진 용액을 5°C에서 1시간 동안 교반하

였다. 반응 혼합물을 교반하면서 얼음물(250 mL)에 부었다. 얻어진 고형물을 여과하고, 얼음 냉각수로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(15.21 g, 100%)을 얻은 분홍색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.04 - 2.09 (3H, m), 5.21 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, d), 12.84 (1H, s).

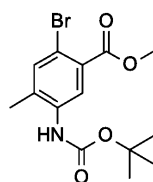
[0366] **중간체 2: 메틸 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조에이트**



[0367]

[0368] 티오닐 클로라이드(4.80 mL, 66.11 mmol)를 MeOH(200 mL) 중 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조산(15.21 g, 66.11 mmol)에 20℃에서 5분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 용액을 환류 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 소량의 물로 켄칭시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(250 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 (100 mL), 물(100 mL), 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지로 통과시키고, 증발시켜 표제 화합물(14.85 g, 92%)을 적색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.06 - 2.11 (3H, m), 3.80 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.22 - 7.28 (1H, m); m/z MH^+ 244.

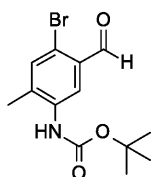
[0369] **중간체 3: 메틸 2-브로모-5-((3-차-부톡시카르보닐아미노))-4-메틸벤조에이트**



[0370]

[0371] 디-3-차-부틸 디카르보네이트(20.40 g, 93.47 mmol)를 실온에서 에탄올(125 mL) 중 메틸 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조에이트(15.21 g, 62.31 mmol)에 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가 0.5 당량의 디-3-차-부틸 디카르보네이트(6.80 g, 31.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 18시간 동안 교반하였다. EtOH를 진공 중에서 제거하고, 얻어진 슬러리를 n-헵탄(250 mL)으로 희석하였다. 고형물을 여과하고, n-헵탄으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(14.82 g, 69%)을 희색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.48 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.56 - 7.6 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.73 (1H, s); m/z MH^+ 344.

[0372] **중간체 4: 3-차-부틸 (4-브로모-5-포르밀-2-메틸페닐)카르바메이트**

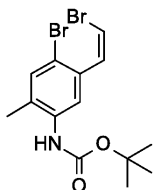


[0373]

[0374] 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(1 M, 100 mL, 100.0 mmol)를 -78℃에서 DCM(200 mL) 중 메틸 2-브로모-5-((3-차-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸벤조에이트(11.47 g, 33.33 mmol)에 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올(20 mL)을 서서히 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 용액을 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 0.5 M 수성 HCl(250 mL) 및 디에틸 에테르(250 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 염수(200 mL)로 세척하고, 상 분리 필터지로 통과시키고, 용매를 진공 중에서 제거하여 요망되는 알데하이드와 알코올의 혼합물을 수득하였다. 망간(IV) 옥사이드(10.78 g, 124.1 mmol)를 실온에서 DCM(260 mL) 중 혼합물에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 5 당량의 망간(IV) 옥사이드(14.48 g, 166.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite[®]를 통해 여과하고, DCM(500 mL)으로 세척하고, 용매를 진공 중에서 제거하여 표제 화합물(9.97 g, 96%)을 백색 고체로서 수득하였

다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.48 (9H, s), 2.29 (3H, s), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.14 (1H, s); m/z MH⁺ 314.

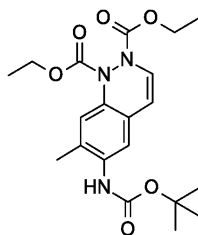
[0375] 중간체 5: 3차-부틸 N-[4-브로모-5-[(Z)-2-브로모비닐]-2-메틸-페닐]카르바메이트



[0376]

[0377] 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트(4.18 g, 37.24 mmol)를 -78℃에서 THF(500 mL) 중 (브로모메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드(16.24 g, 37.24 mmol)에 조금씩 첨가하였다. THF(100 mL) 중 3차-부틸 (4-브로모-5-포르밀-2-메틸페닐)카르바메이트(9.75 g, 31.03 mmol)를 얻어진 현탁액에 적가하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시켰다. n-헵탄(500 mL)을 첨가하고, 침전물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 연한 갈색의 고형물을 수득하였다. 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(9.12 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.47 (9H, s), 2.21 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.62 (1H, s); 이러한 중간체에 대해 질량 이온이 검출되지 않았다.

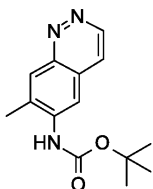
[0378] 중간체 6: 디에틸 6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-7-메틸신놀린-1,2-디카르복실레이트



[0379]

[0380] 3차-부틸 N-[4-브로모-5-[(Z)-2-브로모비닐]-2-메틸-페닐]카르바메이트(9.12 g, 23.32 mmol)를 질소 하, 실온에서 1,4-디옥산(150 mL)에 용해하였다. 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 버블링시킴으로써 반응 혼합물을 탈기시켰다. 칼륨 카르보네이트(8.06 g, 58.30 mmol), 디에틸 하이드라진-1,2-디카르복실레이트(6.16 g, 34.98 mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민(1.255 mL, 11.66 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(1.110 g, 5.83 mmol)를 첨가하고, 얻어진 진한 녹색의 현탁액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, DCM(400 mL)으로 세척하고, 여액을 진공 중에서 농축하였다. 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(6.63 g, 70%)을 백색 포움으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.21 (6H, dt), 1.47 (9H, s), 2.22 (3H, s), 4.18 (4H, dq), 6.30 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.25 (1H, s), 8.57 (1H, s); m/z MH⁺ 406.

[0381] 중간체 7: 3차-부틸 (7-메틸신놀린-6-일)카르바메이트

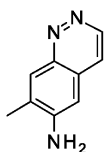


[0382]

[0383] 2 M 수성 NaOH(7.95 mL, 15.91 mmol)를 실온에서 EtOH(25 mL) 중 디에틸 6-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-7-메틸신놀린-1,2-디카르복실레이트(2.15 g, 3.18 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 유기층을 분리하고, 물(50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지로 통과시키고, 진공 중에서 농축하고, 이후에 n-헵탄 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하면서 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(0.370 g, 45%)을 오렌지색

포음으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.53 (9H, s), 2.54 (3H, d), 8.09 (1H, dd), 8.24 (2H, d), 8.89 (1H, s), 9.19 (1H, d); m/z MH^+ 260.

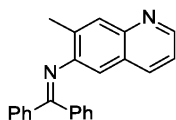
[0384] **중간체 8: 7-메틸신놀린-6-아민**



[0385]

[0386] 1,4-디옥산 중 4 M HCl(1.54 mL, 6.17 mmol)을 실온에서 MeOH(5 mL) 중 3차-부틸 (7-메틸신놀린-6-일)카르바메이트(320 mg, 1.23 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(245 mg, 100%)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.42 (3H, d), 6.96 (1H, s), 7.91 (2H, s), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.86 (1H, d); m/z MH^+ 160.

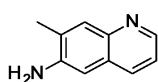
[0387] **중간체 9: N-(7-메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐-메탄이민**



[0388]

[0389] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.918 g, 1.13 mmol) 및 나트륨 3차-부톡사이드(6.49 g, 67.54 mmol)를 톨루엔(172 mL) 중 6-브로모-7-메틸퀴놀린(10 g, 45.03 mmol), 디페닐메탄이민(8.31 mL, 49.53 mmol) 및 *rac*-BINAP(1.40 g, 2.25 mmol)의 탈기된 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(100 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 이후에 합한 유기층을 상 분리 필터지로 통과시키고, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(14.30 g, 99%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.35 - 2.4 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.20 (2H, dd), 7.25 - 7.34 (4H, m), 7.49 - 7.55 (2H, m), 7.58 (1H, ddd), 7.72 - 7.79 (3H, m), 7.94 - 8.02 (1H, m), 8.66 (1H, dd); m/z MH^+ 323.

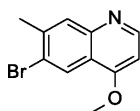
[0390] **중간체 10: 7-메틸퀴놀린-6-아민**



[0391]

[0392] 2 M 수성 HCl(93.0 mL, 186.1 mmol)을 THF(35 mL) 중 N-(7-메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐-메탄이민(15.00 g, 46.52 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추가로 추출하였다. 수성상을 2 M 수성 NaOH로 중화시키고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 수집하고, 소량의 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(6.70 g, 91%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.25 - 2.32 (3H, m), 5.35 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.87 - 7.98 (1H, m), 8.46 (1H, dd); m/z MH^+ 159.

[0393] **중간체 11: 6-브로모-4-메톡시-7-메틸퀴놀린**

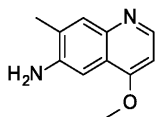


[0394]

[0395] 나트륨 메탄올레이트(221 mg, 4.09 mmol)를 실온에서 메탄올(8 mL) 중 6-브로모-4-클로로-7-메틸퀴놀린(350 mg, 1.36 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 1일 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(75 mL)로 희석하고, 물(20 mL) 및 포화 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 상

에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(275 mg, 80%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.54 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.03 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.74 (1H, d); m/z MH^+ 252.

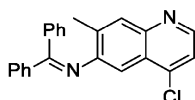
[0396] **중간체 12: 4-메톡시-7-메틸퀴놀린-6-아민**



[0397]

[0398] Brettphos precat G3(126 mg, 0.14 mmol)을 실온에서 디옥산(9 mL) 중 6-브로모-4-메톡시-7-메틸퀴놀린(350 mg, 1.39 mmol), 세슘 카르보네이트(905 mg, 2.78 mmol) 및 1,4-디옥산 중 암모니아 0.5 M(5.55 mL, 2.78 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100℃에서 3일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 유기층을 합하고, 진공 중에서 농축하고, 이후에 DCM 중 0 내지 5% MeOH로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(200 mg, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.27 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.75 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.33 (1H, d); m/z MH^+ 189.

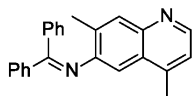
[0399] **중간체 13: N-(4-클로로-7-메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐메탄이민**



[0400]

[0401] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.8 mg, 0.03 mmol) 및 나트륨 3차-부톡사이드(169 mg, 1.75 mmol)를 톨루엔(4.46 mL) 중 6-브로모-4-클로로-7-메틸퀴놀린(300 mg, 1.17 mmol), 디페닐메탄이민(216 μl , 1.29 mmol) 및 *rac*-BINAP(36.4 mg, 0.06 mmol)의 탈기된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 이후에 합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축하고, n-헵탄 중 0 내지 25% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(408 mg, 98%)을 황색 검으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.43 (3H, s), 7.14 (3H, s), 7.23 (3H, s), 7.28 (1H, d), 7.38 - 7.56 (3H, m), 7.84 (3H, d), 8.55 (1H, d); m/z MH^+ 357.

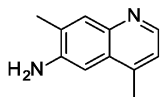
[0402] **중간체 14: N-(4,7-디메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐메탄이민**



[0403]

[0404] $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물(37.3 mg, 0.05 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(12 mL) 중 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(0.192 mL, 1.37 mmol), N-(4-클로로-7-메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐메탄이민(326 mg, 0.91 mmol) 및 세슘 카르보네이트(595 mg, 1.83 mmol)의 탈기된 혼합물에 한 번에 첨가하였다. 뚜껑을 덮은 바이알에서, 얻어진 현탁액을 120℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 이후에 증발 건조시키고, n-헵탄 중 0 내지 40% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(254 mg, 83%)을 황색 검으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.38 (3H, d), 2.43 (3H, d), 6.86 (1H, s), 6.94 - 7.07 (1H, m), 7.13 (2H, dd), 7.18 - 7.24 (3H, m), 7.38 - 7.59 (3H, m), 7.74 - 7.94 (3H, m), 8.55 (1H, d); m/z MH^+ 337.

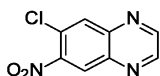
[0405] 중간체 15: 4,7-디메틸퀴놀린-6-아민



[0406]

[0407] 2 M 수성 HCl(0.092 mL, 3.02 mmol)을 THF(2 mL) 중 *N*-(4,7-디메틸-6-퀴놀릴)-1,1-디페닐메탄이민(254 mg, 0.75 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가하고(고형물을 용해하기 위함), 용액을 10 g SCX-2 컬럼 상에 로딩하였다. 벤조페논을 MeOH(2 x 컬럼 부피)로 세척하고, 이후에 컬럼을 MeOH 중 1 M NH₃으로 용리하여 표제 화합물(129 mg, 99%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.29 (3H, d), 2.52 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.04 - 7.13 (1H, m), 7.51 - 7.66 (1H, m), 8.33 (1H, d); *m/z* MH⁺ 173.

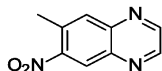
[0408] 중간체 16: 6-클로로-7-니트로퀴놀린



[0409]

[0410] 옥살알데하이드(물 중 40%, 4.26 mL, 37.32 mmol)를 실온에서 에탄올(100 mL) 중 4-클로로-5-니트로벤젠-1,2-디아민(5.00 g, 26.65 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얻어진 침전물을 여과하고, 건조시켜 표제 화합물(4.50 g, 81%)을 갈색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.57 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.15 (1H, d), 9.17 (1H, d); *m/z* MH⁺ 210.

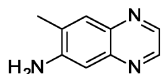
[0411] 중간체 17: 6-메틸-7-니트로퀴놀린



[0412]

[0413] 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(2.97 mL, 21.27 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(5 mL) 중 6-클로로-7-니트로퀴놀린(3.43 g, 16.37 mmol)에 첨가하였다. K₂CO₃(6.79 g, 49.10 mmol) 및 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센 팔라듐(II)(1.197 g, 1.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 유기층을 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하여 미정제 생성물(2.50 g, 순수한 경우 85%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.65 (3H, s), 8.19 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.04 (2H, dd); *m/z* MH⁺ 190.

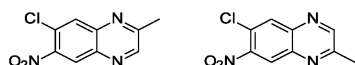
[0414] 중간체 18: 7-메틸퀴놀린-6-아민



[0415]

[0416] 철(4.43 g, 79.29 mmol) 및 암모니아 하이드로클로라이드(0.707 g, 13.22 mmol)를 실온에서 EtOH(85 mL) 및 물(15 mL) 중 6-메틸-7-니트로퀴놀린(2.50 g, 13.22 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, EtOH로 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축하고, 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.24 - 2.38 (3H, m), 5.83 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.61 - 7.68 (1H, m), 8.44 (1H, d), 8.57 (1H, d); *m/z* MH⁺ 160.

[0417] 중간체 19 및 중간체 20: 7-클로로-2-메틸-6-니트로퀴놀린(주성분) 및 6-클로로-2-메틸-7-니트로퀴놀린(부성분)



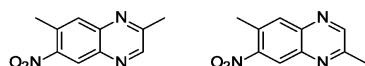
[0418]

[0419]

2-옥소프로파날(4.80 g, 26.65 mmol)을 실온에서 EtOH(100 mL) 중 4-클로로-5-니트로벤젠-1,2-디아민(5.00 g, 26.65 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류 하에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 7-클로로-2-메틸-6-니트로퀴놀살린(주성분)과 6-클로로-2-메틸-7-니트로퀴놀살린(4.67 g, 두 이성질체 모두에 대해 총 78%)의 6:1 혼합물을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 주요 이성질체) 2.78 (3H, s), 8.43 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.05 (1H, s); m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 222.

[0420]

중간체 21 및 중간체 22: 2,7-디메틸-6-니트로퀴놀살린(주성분) 및 2,6-디메틸-7-니트로퀴놀살린(부성분)



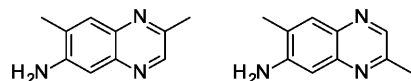
[0421]

[0422]

2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(1.60 mL, 11.40 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(5 mL) 중 7-클로로-2-메틸-6-니트로퀴놀살린과 6-클로로-2-메틸-7-니트로퀴놀살린의 6:1 혼합물(2.04 g, 9.12 mmol)에 첨가하였다. 칼륨 카르보네이트(3.15 g, 22.81 mmol) 및 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노) 페로센 팔라듐(II)(Pd106)(0.57 g, 0.76 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여액을 물(50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하고, n-헵탄 중 0 내지 50% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체의 이성질체들의 6:1 혼합물(1.01 g, 총 65%)로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 주요 이성질체) 2.69 (3H, s), 2.76 (3H, s), 8.10 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.98 (1H, s); m/z MH^+ 204.

[0423]

중간체 23 및 중간체 24: 2,7-디메틸퀴놀살린-6-아민(주성분) 및 3,7-디메틸퀴놀살린-6-아민(부성분)



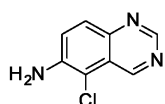
[0424]

[0425]

철(1.43 g, 25.69 mmol) 및 암모니아 하이드로클로라이드(229 mg, 4.28 mmol)를 질소 하, 실온에서 EtOH(30 mL) 및 물(5 mL) 중 2,7-디메틸-6-니트로퀴놀살린과 3,7-디메틸퀴놀살린-6-아민의 6:1 혼합물(1.01 g, 4.28 mmol)에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, EtOH로 세척하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(600 mg, 81%)을 갈색 고체(약 5:1 혼합물)로서 수득하였다; 주요 이성질체에 대한 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.30 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.50 (1H, s); m/z MH^+ 174.

[0426]

중간체 25: 5-클로로퀴나졸린-6-아민

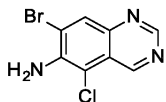


[0427]

[0428]

N-클로로숙신이미드(4.47 g, 33.48 mmol)를 25°C에서 DCM(150 mL) 중 퀴나졸린-6-아민(4.86 g, 33.48 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔부를 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 표제 화합물(6.30 g, 105%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 6.31 (2H, s), 7.60 (1H, d), 7.76 (1H, d), 9.04 (1H, s), 9.41 (1H, s) m/z MH^+ 180.

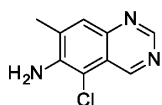
[0429] **중간체 26: 7-브로모-5-클로로퀴나졸린-6-아민**



[0430]

[0431] NBS(5.00 g, 28.09 mmol)를 실온에서 DCM(150 mL) 중 5-클로로퀴나졸린-6-아민(6.10 g, 33.96 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂CO₃ 포화수용액(200 mL)으로 켄칭시키고, DCM(4 x 200 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 20% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(0.91 g, 10%)을 회색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.03 (2H, s), 8.22 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.56 (1H, s); *m/z* MH⁺ 258.

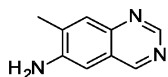
[0432] **중간체 27: 5-클로로-7-메틸퀴나졸린-6-아민**



[0433]

[0434] Pd(Ph₃P)₄(384 mg, 0.33 mmol)를 실온에서 THF(15 mL) 중 7-브로모-5-클로로퀴나졸린-6-아민(860 mg, 3.33 mmol), 트리메틸보록신(2506 mg, 9.98 mmol) 및 K₂CO₃(920 mg, 6.65 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(540 mg, 84%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.43 (3H, d), 6.03 (2H, s), 7.68 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.38 (1H, s); *m/z* MH⁺ 194.

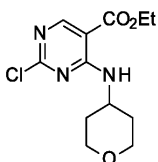
[0435] **중간체 28: 7-메틸퀴나졸린-6-아민**



[0436]

[0437] MeOH(25 mL) 중 Pd/C 10%(500 mg, 4.70 mmol), 5-클로로-7-메틸퀴나졸린-6-아민(500 mg, 2.58 mmol) 및 Et₃N(0.720 mL, 5.16 mmol)을 3 atm의 수소 하, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 물 중 0 내지 30% MeCN의 용리 구배로, 플래시 C18-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(80 mg, 19%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.32 (3H, d), 5.71 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.14 (1H, s); *m/z* MH⁺ 160.

[0438] **중간체 29: 에틸 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트**

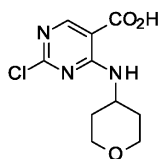


[0439]

[0440] 칼륨 카르보네이트(62.50 g, 452.41 mmol)를 아세트니트릴(1 L) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(40.00 g, 180.97 mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민 하이드로클로라이드(24.90 g, 181.0 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, THF(750 mL)로 세척하고, 합한 유기층을 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 2% THF의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(37.74 g, 73%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.54-1.63 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 4.12-

4.26 (1H, m), 4.29-4.34 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z MH^+ 286.

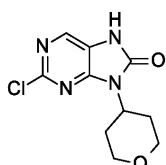
[0441] **중간체 30: 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복실산**



[0442]

[0443] 물(800 mL) 중 LiOH(13.11 g, 547.37 mmol)의 용액을 THF(800 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(78.20 g, 273.7 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(500 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(66.4 g, 92%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.48-1.61 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.59 (1H, s); m/z MH^+ 258.

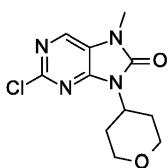
[0444] **중간체 31: 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온**



[0445]

[0446] 트리에틸아민(25.4 g, 251.5 mmol)을 DMA(330 mL) 중 2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)피리미딘-5-카르복실산(64.8 g, 251.5 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(69.2 g, 251.5 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음(2 L)에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(400 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(44.8 g, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.66 - 1.70 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.95-3.99 (2H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, s); m/z MH^+ 255.

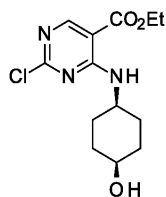
[0447] **중간체 32: 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온**



[0448]

[0449] 물(80 mL) 중 NaOH(31.0 g, 775.50 mmol)의 용액을 THF(720 mL) 중 2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(39.5 g, 155.1 mmol) 및 MeI(48.5 mL, 775.5 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 이후에, 물로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(300 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(32.5 g, 69%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.67-1.71 (2H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.96-3.99 (2H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 8.37 (1H, s); m/z MH^+ 269.

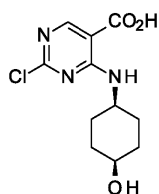
[0450] 중간체 33: 에틸 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트



[0451]

[0452] 칼륨 카르보네이트(78.00 g, 565.5 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 아세트니트릴(700 mL) 중 에틸 2,4-디클로로 피리미딘-5-카르복실레이트(50.00 g, 226.2 mmol) 및 (1s,4s)-4-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드 (34.30 g, 226.2 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeCN(100 mL)으로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(41.0 g, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.60 - 1.75 (6H, m), 3.66 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.33 (2H, q), 4.57 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.63 (1H, s); m/z MH^+ 300.

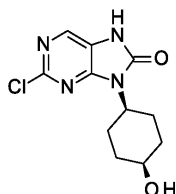
[0453] 중간체 34: 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0454]

[0455] LiOH(9.75 g, 407.00 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 THF(400 mL) 및 물(400 mL) 중 에틸 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(61.0 g, 203.50 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 약 pH 2까지 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(500 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(52 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.51 (2H, d), 1.58 - 1.75 (6H, m), 3.66 (1H, s), 4.00 - 4.07 (1H, m), 4.56 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.69 (1H, d), 13.82 (1H, s); m/z MH^+ 272.

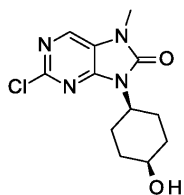
[0456] 중간체 35: 2-클로로-9-((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0457]

[0458] 트리에틸아민(28.2 mL, 202.4 mmol)을 공기 중에서, 실온에서 아세트니트릴(550 mL) 중 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(55.0 g, 202.4 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. DPPA(55.7 g, 202.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 90°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(4 L)에 부었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(1 L)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(34.9 g, 64.1%)을 백색 고체로서 수득하였다; m/z MH^+ 269.

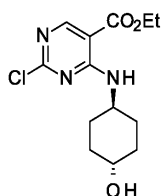
[0459] 중간체 36: 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0460]

[0461] 요오도메탄(31.70 g, 223.30 mmol)을 25℃에서 THF(300 mL) 및 물(150 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(30.00 g, 111.65 mmol), NaOH(22.33 g, 558.24 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(250 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(24.02 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.61 (4H, m), 1.79 (2H, d), 2.54 - 2.68 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.87 (1H, s), 4.15 - 4.21 (1H, m), 4.46 (1H, d), 8.34 (1H, s); m/z MH^+ 283.

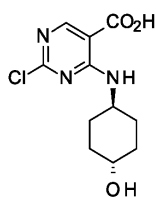
[0462] 중간체 37: 에틸 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트



[0463]

[0464] DIPEA(35.10 g, 271.5 mmol)를 0℃에서 아세트니트릴(1.25 L) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(40 g, 181.0 mmol) 및 (1*r*,4*r*)-4-아미노사이클로헥산-1-올(20.84 g, 181.0 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, THF(500 mL)로 세척하고, 합한 유기층을 분리하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 3% THF의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(42.0 g, 77%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.23-1.45 (7H, m), 1.82-1.95 (4H, m), 3.47-3.48 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.27-4.34 (2H, m), 4.63 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.60 (1H, s); m/z MH^+ 300.

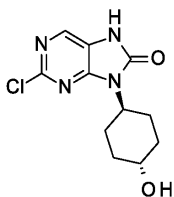
[0465] 중간체 38: 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0466]

[0467] 물(420 mL) 중 LiOH(6.71 g, 280.23 mmol)의 용액을 THF(420 mL) 중 에틸 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(42.00 g, 140.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(350 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(34.29 g, 90%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.24-1.43 (4H, m), 1.84 (2H, d), 1.94 (2H, d), 3.44-3.50 (1H, m), 3.88-3.90 (1H, m), 8.47 (1H, d), 8.58 (1H, s), 13.79 (1H, s), 하나의 교환 가능한 양성자는 보이지 않음; m/z MH^+ 272.

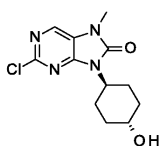
[0468] 중간체 39: 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0469]

[0470] 디페닐포스포릴 아지드(38.3 g, 139.1 mmol)를 2-클로로-4-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(36.0 g, 132.5 mmol)에 적가하고, THF(800 mL) 중 트리에틸아민(18.47 mL, 132.50 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, 잔부를 물(700 mL)로 희석하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 진공 중에서 건조시키고, DCM으로 분쇄하여 표제 화합물(18.36 g, 51%)을 백색 고체로서 수득하였다; m/z MH^+ 269.

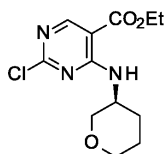
[0471] 중간체 40: 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0472]

[0473] 물(350 mL) 중 나트륨 하이드록사이드(26.0 g, 651.28 mmol)를 실온에서 THF(700 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(35.0 g, 130.3 mmol) 및 메틸 요오다이드(40.7 mL, 651.3 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(31.6 g, 86%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.16 - 1.45 (2H, m), 1.61 - 1.81 (2H, m), 1.87 - 2.03 (2H, m), 2.15 - 2.39 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.40 - 3.60 (1H, m), 4.00 - 4.28 (1H, m), 4.70 (1H, d), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 283.

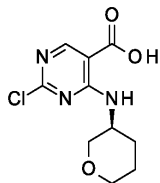
[0474] 중간체 41: 에틸 (S)-2-클로로-4-((테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트



[0475]

[0476] MeCN(10 mL) 중 (S)-테트라하이드로-2*H*-피란-3-아민 하이드로클로라이드(1.99 g, 14.48 mmol)를 공기 하 0℃에서 5분의 기간에 걸쳐 MeCN(60 mL) 중 DIPEA(6.30 mL, 36.19 mmol) 및 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(3.20 g, 14.48 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시키고, 이후에 실온에서 18시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하고, n-헵탄 중 0 내지 40% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.24 g, 78%)을 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.49 - 1.6 (1H, m), 1.63 - 1.79 (2H, m), 1.83 - 1.94 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.54 - 3.65 (2H, m), 3.74 (1H, dd), 4.08 - 4.19 (1H, m), 4.33 (2H, q), 8.57 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z $[M-H]^-$ 284.

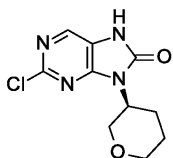
[0477] 중간체 42: 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산



[0478]

[0479] 리튬 하이드록사이드 수화물(0.933 g, 22.23 mmol)을 0℃에서 THF(20 mL) 및 물(20 mL) 중 에틸 (S)-2-클로로-4-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(3.241 g, 11.12 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 이후에 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 밤새 공기 건조시켰다. 얻어진 백색 고형물을 진공 중에서 50℃에서 24시간 동안 추가 건조시켜 표제 화합물(2.40 g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.55 (1H, dq), 1.61 - 1.77 (2H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 3.45 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.75 (1H, dd), 4.06 - 4.16 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d), 13.62 (1H, s); m/z MH^+ 258.

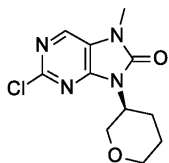
[0480] 중간체 43: (S)-2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0481]

[0482] 디페닐포스포릴 아지드(2.00 mL, 9.29 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산(2.40 g, 9.29 mmol) 및 트리에틸아민(1.30 mL, 9.29 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이후에 물(40 mL)에 붓고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하여 백색 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시키고, 물로 세척하고, 공기 건조시키고, 이후에 진공 중에서 50℃에서 건조시켜 표제 화합물(1.84 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.61 - 1.82 (2H, m), 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.4 - 2.49 (1H, m), 3.3 - 3.37 (1H, m), 3.78 - 3.93 (3H, m), 4.2 - 4.32 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.63 (1H, s); m/z MH^+ 255.

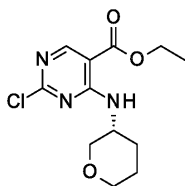
[0483] 중간체 44: 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온



[0484]

[0485] 나트륨 하이드라이드(60%)(0.434 g, 10.86 mmol)를 0℃에서 DMF(25 mL) 중 (S)-2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.843 g, 7.24 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에 요오도메탄(1.36 mL, 21.71 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 물(50 mL)로 켄칭시키고, 얻어진 침전물을 여과하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.62 g, 83%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.64 - 1.82 (2H, m), 1.9 - 1.98 (1H, m), 2.41 - 2.48 (1H, m), 3.32 - 3.38 (4H, m), 3.79 - 3.91 (3H, m), 4.25 - 4.34 (1H, m), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 269.

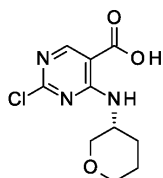
[0486] 중간체 45: 에틸 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트



[0487]

[0488] 아세트니트릴(5 mL) 중 (R)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드(1.00 g, 7.27 mmol)를 공기 하에서 0℃에서 5분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(30 mL) 중 DIPEA(3.16 mL, 18.17 mmol) 및 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(1.606 g, 7.27 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시키고, 이후에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 50% EtOAc의 용리구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(0.936 g, 45%)을 황색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.33 (3H, t), 1.57 (1H, dt), 1.71 (2H, dtd), 1.91 (1H, ddt), 3.48 (1H, dd), 3.55 - 3.66 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 4.11 - 4.2 (1H, m), 4.33 (2H, q), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z MH⁺ 286.

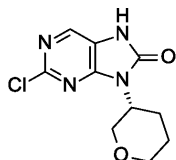
[0489] 중간체 46: 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산



[0490]

[0491] 리튬 하이드록사이드 수화물(276 mg, 6.57 mmol)을 실온에서 THF(1.23 mL) 및 물(4.10 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(939 mg, 3.29 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 45℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물(806 mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.56 (1H, dq), 1.70 (2H, ddt), 1.91 (1H, ddt), 3.46 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.76 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, d), 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않음; m/z MH⁺ 258.

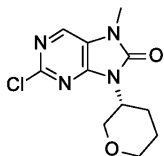
[0492] 중간체 47: 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]-7H-푸린-8-온



[0493]

[0494] 디페닐포스포릴 아지드(0.674 mL, 3.13 mmol)를 실온에서 THF(17.3 mL) 중 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산(806 mg, 3.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.436 mL, 3.13 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물(20 mL)에 부었다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 2시간 동안 공기 건조시키고, 이후에 진공 중에서 45℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물(565 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.64 - 1.83 (2H, m), 1.93 (1H, d), 2.4 - 2.49 (1H, m), 3.35 (1H, dd), 3.8 - 3.92 (3H, m), 4.21 - 4.36 (1H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/z MH⁺ 255.

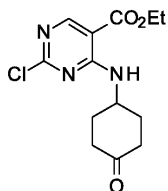
[0495] 중간체 48: 2-클로로-7-메틸-9-[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온



[0496]

[0497] 나트륨 하이드라이드(60%)(133 mg, 3.33 mmol)를 0℃에서 DMF(5.13 mL) 중 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로피란-3-일]-7H-푸린-8-온(565 mg, 2.22 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에 요오도메탄(0.42 mL, 6.66 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 물(50 mL)로 켄칭시키고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(535 mg, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.73 (2H, dddd), 1.94 (1H, d), 2.41 - 2.49 (1H, m), 3.36 (4H, s), 3.81 - 3.92 (3H, m), 4.24 - 4.36 (1H, m), 8.36 (1H, s); m/z MH^+ 269.

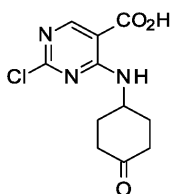
[0498] 중간체 49: 에틸 2-클로로-4-[(4-옥소사이클로헥실)아미노]피리미딘-5-카르복실레이트



[0499]

[0500] DIPEA(4.19 mL, 24.0 mmol)를 0℃에서 2분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(4.42 g, 20.0 mmol) 및 4-아미노사이클로헥산-1-온 하이드로클로라이드(2.99 g, 20.0 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 5% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.42 g, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.41 (3H, t), 1.82 - 1.97 (2H, m), 2.28 - 2.41 (2H, m), 2.44 - 2.62 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.52 - 4.66 (1H, m), 8.51 - 8.59 (1H, m), 8.71 (1H, s); m/z MH^+ 298.

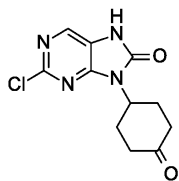
[0501] 중간체 50: 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0502]

[0503] LiOH(0.502 g, 20.96 mmol)를 0℃에서 THF(25 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[(4-옥소사이클로헥실)아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(3.12 g, 10.48 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(2.80 g, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.80 - 1.98 (2H, m), 2.11 - 2.31 (4H, m), 2.50 - 2.63 (2H, m), 4.38 - 4.52 (1H, m), 8.62 (2H, d), 13.81 (1H, s); m/z MH^+ 270.

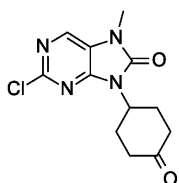
[0504] 중간체 51: 2-클로로-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0505]

[0506] 디페닐포스포릴 아지드(4.00 mL, 18.54 mmol)를 실온에서 THF(80 mL) 중 2-클로로-4-((4-옥소사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(5.00 g, 18.54 mmol) 및 Et₃N(2.58 mL, 18.54 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 40% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.50 g, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.03 - 2.14 (2H, m), 2.25 - 2.35 (2H, m), 2.54 - 2.64 (2H, m), 2.64 - 2.77 (2H, m), 4.72 - 4.85 (1H, m), 8.15 (1H, s), 11.65 - 11.71 (1H, m); *m/z* MH⁺ 267.

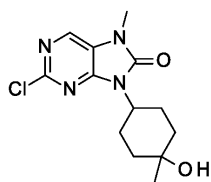
[0507] 중간체 52: 2-클로로-7-메틸-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0508]

[0509] NaH(0.525 g, 13.12 mmol)를 0℃에서 DMF(50 mL) 중 2-클로로-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(3.50 g, 13.12 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI(2.462 mL, 39.37 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 물(150 mL)에 부었다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.30 g, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.03 - 2.14 (2H, m), 2.26 - 2.37 (2H, m), 2.53 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.77 (2H, m), 3.37 (3H, s), 4.76 - 4.89 (1H, m), 8.38 (1H, s); *m/z* MH⁺ 281.

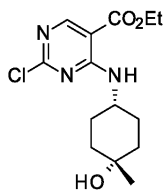
[0510] 중간체 53: 2-클로로-9-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0511]

[0512] 메틸 마그네슘 브로마이드(3 M, 0.89 mL, 2.67 mmol)를 0℃에서 THF(10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(500 mg, 1.78 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 물 중 0 내지 100% MeOH의 용리 구배로, C18-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(400 mg, 76%)을 백색 고체(부분입체이성질체의 혼합물)로서 수득하였다; ¹H NMR (주요 부분입체이성질체)(300 MHz, CDCl₃) 1.30 (3H, s), 1.47 (1H, s), 1.51 - 1.92 (6H, m), 2.44 - 2.83 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.26 - 4.50 (1H, m), 8.01 (1H, s); *m/z* MH⁺ 297.

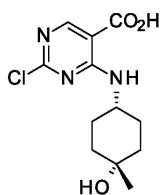
[0513] 중간체 54: 에틸 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)-피리미딘-5-카르복실레이트



[0514]

[0515] DIPEA(8.76 mL, 50.31 mmol)를 공기 하 -5℃에서 15분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(143 mL) 중 (1s,4s)-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(5.00 g, 38.70 mmol)과 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(8.55 g, 38.70 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 서서히 가온시키고, 진공 중에서 농축하고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 혼합물을 DCM(20 mL)에 현탁시키고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, DCM(5 mL)으로 세척하여 표제 화합물(3.8 g)을 수득하였다. 여액을 n-헵탄 중 0 내지 70% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 추가 표제 화합물(5.3 g)을 수득하였다. 두 배치 모두를 합하여 표제 화합물(9.10 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.13 (3H, s), 1.32 (3H, t), 1.43 (2H, td), 1.53 - 1.61 (2H, m), 1.69 (4H, tt), 3.85 - 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, s), 4.32 (2H, q), 8.27 (1H, d), 8.62 (1H, s); m/z MH⁺ 314.

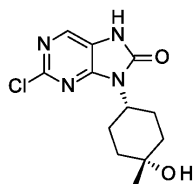
[0516] 중간체 55: 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0517]

[0518] 리튬 하이드록사이드 수화물(2.17 g, 51.63 mmol)을 실온에서 THF(97 mL) 및 물(32.3 mL) 중 에틸 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)-피리미딘-5-카르복실레이트(8.10 g, 25.81 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시키고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(7.35 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.13 (3H, s), 1.43 (2H, td), 1.52 - 1.75 (6H, m), 3.89 (1H, qd), 4.15 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.58 (1H, s), 13.75 (1H, s); m/z MH⁺ 286.

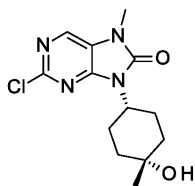
[0519] 중간체 56: 2-클로로-9-(((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0520]

[0521] 디페닐포스포릴 아지드(4.79 mL, 22.22 mmol)를 실온에서 THF(123 mL) 중 2-클로로-4-(((1s,4s)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(6.35 g, 22.22 mmol) 및 트리에틸아민(3.10 mL, 22.22 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물(100 mL)에 부었다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 이후에 진공 중에서 45℃에서 건조시켜 표제 화합물(5.39 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.15 (3H, s), 1.39 - 1.52 (4H, m), 1.66 (2H, d), 2.54 - 2.71 (2H, m), 4.10 (2H, qd), 8.11 (1H, s), 11.55 (1H, s); m/z MH⁺ 283.

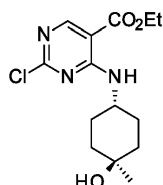
[0522] 중간체 57: 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0523]

[0524] 2 M 수성 나트륨 하이드록사이드(37.5 mL, 74.98 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 THF(73.2 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(4.24 g, 15.00 mmol) 및 요오도메탄(4.69 mL, 74.98 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 백색 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 45°C에서 건조시켜 표제 화합물(3.64 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.15 (3H, s), 1.47 (4H, d), 1.66 (2H, d), 2.58 - 2.65 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.1 - 4.19 (2H, m), 8.33 (1H, s); m/z MH^+ 297.

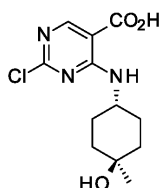
[0525] 중간체 58: 에틸 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)-피리미딘-5-카르복실레이트



[0526]

[0527] DIPEA(17.53 mL, 100.62 mmol)를 공기 하에서 -5°C에서 5분에 걸쳐 아세트니트릴(300 mL) 중 (1*r*,4*r*)-4-아미노-1-메틸사이클로헥산-1-올(10.00 g, 77.40 mmol)과 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(17.11 g, 77.40 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시키고, 이후에 진공 중에서 농축하고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 *n*-헥탄 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(17.85 g, 74%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.32 (3H, t), 1.46 - 1.58 (6H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 4.06 (1H, dq), 4.26 (1H, s), 4.32 (2H, q), 8.45 (1H, d), 8.61 (1H, s); m/z MH^+ 314.

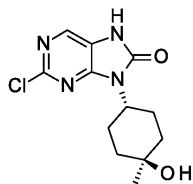
[0528] 중간체 59: 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0529]

[0530] 리튬 하이드록사이드 수화물(4.77 g, 113.77 mmol)을 실온에서 THF(213 mL) 및 물(71.1 mL) 중 에틸 2-클로로-4-(((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)-피리미딘-5-카르복실레이트(17.85 g, 56.89 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(14.78 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.43 - 1.56 (6H, m), 1.89 (2H, dt), 3.96 - 4.12 (1H, m), 4.26 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d), 13.73 (1H, s); m/z MH^+ 286.

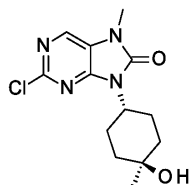
[0531] 중간체 60: 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0532]

[0533] 디페닐포스포릴 아지드(11.15 mL, 51.73 mmol)를 실온에서 THF(286 mL) 중 2-클로로-4-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(14.78 g, 51.73 mmol) 및 트리에틸아민(7.21 mL, 51.73 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 이후에 물(200 mL)에 부었다. 얻어진 혼합물을 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 45℃에서 건조시켜 표제 화합물(12.53 g, 86%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.27 (3H, s), 1.53 (2H, td), 1.6 - 1.72 (4H, m), 2.24 - 2.44 (2H, m), 4.15 (1H, tt), 4.41 (1H, s), 8.12 (1H, s), 11.60 (1H, s); m/z MH^+ 283.

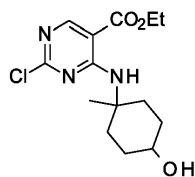
[0534] 중간체 61: 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0535]

[0536] 2 M 나트륨 하이드록사이드(44.8 mL, 89.66 mmol)를 공기 하에서 실온에서 THF(88 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(5.07 g, 17.93 mmol) 및 요오도메탄(5.61 mL, 89.66 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 45℃ 건조시켜 표제 화합물(4.00 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.27 (3H, s), 1.46 - 1.6 (2H, m), 1.67 (4H, d), 2.33 (2H, ddd), 3.36 (3H, s), 4.19 (1H, ddt), 4.45 (1H, s), 8.35 (1H, s); m/z MH^+ 297.

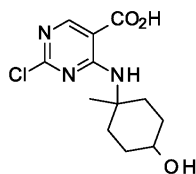
[0537] 중간체 62: 에틸 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트



[0538]

[0539] DIPEA(4.28 mL, 24.49 mmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐 아세트니트릴(40 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(2.46 g, 11.13 mmol) 및 4-아미노-4-메틸-사이클로헥산을 하이드로클로라이드(2.00 g, 11.13 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에 실온에서 6시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하고, EtOAc(300 mL)로 희석하고, 포화 염수(100 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 20% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.82 g, 81%)을 옅은 황색 검으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.36 - 1.44 (3H, m), 1.44 - 1.58 (6H, m), 1.57 - 1.71 (1H, m), 1.72 - 2.13 (3H, m), 2.41 - 2.54 (2H, m), 3.63 - 3.75 (1H, m), 4.30 - 4.42 (2H, m), 8.52 - 8.59 (1H, m), 8.67 (1H, d); m/z MH^+ 314.

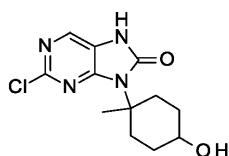
[0540] 중간체 63: 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산



[0541]

[0542] LiOH(0.43 g, 17.97 mmol)를 0℃에서 THF(25 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실레이트(2.82 g, 8.99 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(2.17 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.18 - 1.32 (2H, m), 1.34 - 1.52 (5H, m), 1.52 - 1.79 (2H, m), 2.21 - 2.30 (2H, m), 3.37 - 3.49 (1H, m), 4.55 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.74 (1H, s), 13.85 (1H, s); m/z MH^+ 286.

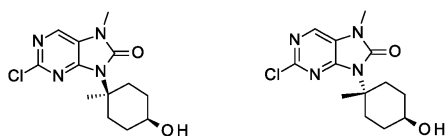
[0543] 중간체 64: 2-클로로-9-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0544]

[0545] 디페닐포스포릴 아지드(1.64 mL, 7.59 mmol)를 실온에서 THF(20 mL) 중 2-클로로-4-((4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복실산(2.17 g, 7.59 mmol) 및 Et_3N (1.06 mL, 7.59 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2일 동안 가열하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.79 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.09 - 1.25 (2H, m), 1.34 - 1.64 (5H, m), 1.65 - 1.77 (2H, m), 3.17 (2H, d), 3.41 - 3.57 (1H, m), 4.07 - 4.15 (1H, m), 8.10 (1H, d), 11.61 (1H, s); m/z MH^+ 283.

[0546] 중간체 65 및 중간체 66: 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 및 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0547]

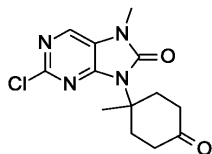
[0548] 물(24 mL) 중 NaOH(1.27 g, 31.66 mmol)의 용액을 실온에서 DCM(40 mL) 중 2-클로로-9-(4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(1.79 g, 6.33 mmol), 요오도메탄(1.97 mL, 31.66 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.204 g, 0.63 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 40% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다:

[0549] 백색 고체로서의 소량 생성물 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(0.26 g, 14%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.66 (3H, s), 1.67 - 1.85 (4H, m), 2.19 - 2.31 (2H, m), 2.91 - 3.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.89 - 3.99 (1H, m), 7.99 (1H, s), 하나의 교환 가능한 양성자는 누락됨; m/z MH^+ 297.

[0550] 백색 고체로서의 주요 생성물 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-

8H-푸린-8-온(1.440 g, 77%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.58 - 1.88 (2H, m), 1.88 - 2.00 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.52 - 3.63 (2H, m), 3.72 - 3.84 (1H, m), 7.99 (1H, s), 하나의 교환 가능한 양성자는 누락됨; m/z MH^+ 297.

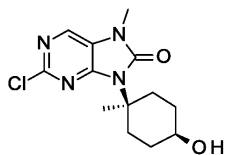
[0551] 중간체 67: 2-클로로-7-메틸-9-(1-메틸-4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0552]

[0553] 데스-마틴 페리오디난(1.07 g, 2.53 mmol)을 DCM(10 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(0.50 g, 1.68 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 NaHCO_3 포화수용액(20 mL)으로 쉐킷시키고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 물 중 0 내지 50% MeOH의 용리 구배로, 플래시 C18-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(0.43 g, 87%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.52 (3H, s), 1.88 - 2.05 (2H, m), 2.11 - 2.25 (2H, m), 2.37 - 2.49 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.45 - 3.60 (2H, m), 8.37 (1H, s); m/z MH^+ 295.

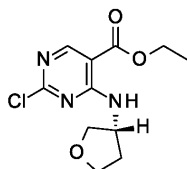
[0554] 중간체 68: 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0555]

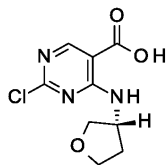
[0556] 나트륨 보로하이드라이드(135 mg, 3.56 mmol)를 실온에서 MeOH(15 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(1-메틸-4-옥소사이클로헥실)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(700 mg, 2.37 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 NH_4Cl 포화수용액(1 mL)으로 쉐킷시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 혼합물을 EtOAc 중 0 내지 40% DCM의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(50 mg, 7%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.53 (5H, m), 1.54 - 1.65 (2H, m), 2.01 - 2.13 (2H, m), 2.79 - 2.84 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.59 - 3.70 (1H, m), 4.51 (1H, d), 8.33 (1H, s); m/z MH^+ 297.

[0557] 중간체 69: 에틸 2-클로로-4-[[[(3*R*)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트



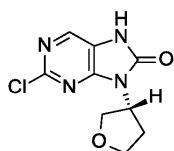
[0558]

[0559] DIPEA(4.74 mL, 27.14 mmol)를 0°C에서 MeCN(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(5.00 g, 22.62 mmol) 및 (*R*)-테트라하이드로푸란-3-아민(1.97 g, 22.62 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 9% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(4.90 g, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.40 (3H, t), 1.80 - 1.98 (1H, m), 2.29 - 2.46 (1H, m), 3.69 - 3.78 (1H, m), 3.79 - 3.93 (1H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 4.36 (2H, q), 4.68 - 4.90 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.66 - 8.71 (1H, m); m/z MH^+ 272.

[0560] 중간체 70: 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산

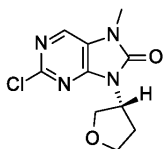
[0561]

[0562] 물(40.0 mL) 중 LiOH(0.864 g, 36.07 mmol)의 용액을 0℃에서 THF(40 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(4.90 g, 18.03 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.90 g, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.01 - 2.14 (1H, m), 2.40 - 2.54 (1H, m), 3.89 - 4.23 (4H, m), 5.01 - 5.13 (1H, m), 8.78 (1H, s), 9.08 (1H, d), 하나의 교환 가능한 양성자는 관찰되지 않음; m/z MH^+ 244.

[0563] 중간체 71: 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]-7H-푸린-8-온

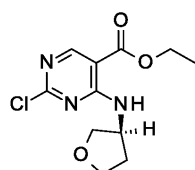
[0564]

[0565] 디페닐포스포릴 아지드(3.45 mL, 16.01 mmol)를 THF(70 mL) 중 2-클로로-4-[[[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산(3.90 g, 16.01 mmol) 및 트리에틸아민(2.23 mL, 16.01 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.16 - 2.30 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.81 - 3.94 (2H, m), 3.94 - 4.02 (1H, m), 4.05 - 4.15 (1H, m), 4.91 - 5.03 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z MH^+ 241.

[0566] 중간체 72: 2-클로로-7-메틸-9-[(3R)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

[0567]

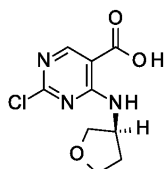
[0568] NaH(0.532 g, 13.30 mmol)를 0℃에서 DMF(40 mL) 중 2-클로로-9-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]-7H-푸린-8-온(3.2 g, 13.30 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 MeI(5.66 g, 39.89 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 94%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) 2.28 - 2.47 (1H, m), 2.50 - 2.67 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.94 - 4.15 (3H, m), 4.23 - 4.37 (1H, m), 5.08 - 5.24 (1H, m), 8.23 (1H, s); m/z MH^+ 255.

[0569] 중간체 73: 에틸 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트

[0570]

[0571] DIPEA(4.74 mL, 27.14 mmol)를 0℃에서 2분의 기간에 걸쳐 아세토니트릴(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(5 g, 22.62 mmol) 및 (S)-테트라하이드로푸란-3-아민(1.97 g, 22.62 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 5% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(4.60 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.83 - 1.95 (1H, m), 2.21 - 2.35 (1H, m), 3.61 - 3.69 (1H, m), 3.69 - 3.92 (3H, m), 4.27 - 4.37 (2H, m), 4.57 - 4.68 (1H, m), 8.44 (1H, d), 8.63 (1H, s); m/z MH^+ 272.

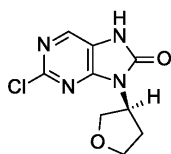
[0572] **중간체 74: 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산**



[0573]

[0574] LiOH(0.811 g, 33.86 mmol)를 0℃에서 THF(50 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(4.60 g, 16.93 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.50 g, 85%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.81 - 1.93 (1H, m), 2.21 - 2.35 (1H, m), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.69 - 3.94 (3H, m), 4.56 - 4.68 (1H, m), 8.63 (2H, d), 13.84 (1H, s); m/z MH^+ 244.

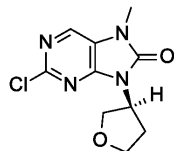
[0575] **중간체 75: 2-클로로-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온**



[0576]

[0577] 디페닐포스포릴 아지드(3.10 mL, 14.37 mmol)를 실온에서 THF(100 mL) 중 2-클로로-4-[[[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]아미노]피리미딘-5-카르복실산(3.5 g, 14.4 mmol) 및 Et_3N (2.00 mL, 14.4 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2일 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.20 g, 93%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.16 - 2.32 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.81 - 3.92 (2H, m), 3.97 (1H, t), 4.10 (1H, q), 4.91 - 5.03 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.66 (1H, s); m/z MH^+ 241.

[0578] **중간체 76: 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온**

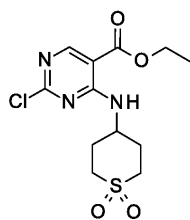


[0579]

[0580] NaH(0.532 g, 13.30 mmol)를 0℃에서 DMF(30 mL) 중 2-클로로-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(3.2 g, 13.30 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI(2.49 mL, 39.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 물(5 mL)로 퀀칭시키고, 진공 중에서 농축하였다. 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 40% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.90 g, 86%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.35 - 2.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.82 - 3.94 (2H, m), 3.98 (1H, t), 4.11 (1H, q), 4.95 -

5.07 (1H, m), 8.36 (1H, s); m/z MH^+ 255.

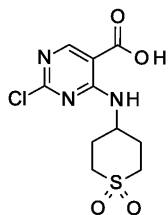
[0581] **중간체 77: 에틸 2-클로로-4-[(1,1-디옥소티안-4-일)아미노]피리미딘-5-카르복실레이트**



[0582]

[0583] DIPEA(7.68 mL, 44.0 mmol)를 0℃에서 5분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(80 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(4.42 g, 20.0 mmol) 및 4-아미노테트라하이드로-2H-티오피란 1,1-디옥사이드 하이드로클로라이드(3.71 g, 20.0 mmol)에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, EtOAc(500 mL)로 희석하고, 포화 염수(100 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 분리하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 6% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.42 (3H, t), 2.23 - 2.38 (2H, m), 2.40 - 2.51 (2H, m), 3.10 - 3.27 (4H, m), 4.34 - 4.50 (3H, m), 8.57 (1H, d), 8.73 (1H, s); m/z MH^+ 334.

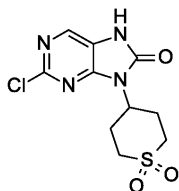
[0584] **중간체 78: 2-클로로-4-[(1,1-디옥소티안-4-일)아미노]피리미딘-5-카르복실산**



[0585]

[0586] LiOH(0.344 g, 14.38 mmol)를 0℃에서 THF(25 mL) 및 물(25 mL) 중 에틸 2-클로로-4-[(1,1-디옥소티안-4-일)아미노]피리미딘-5-카르복실레이트(2.40 g, 7.19 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(2.08 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.00 - 2.15 (2H, m), 2.18 - 2.30 (2H, m), 3.02 - 3.14 (2H, m), 3.34 - 3.55 (2H, m), 4.27 - 4.42 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 13.84 (1H, s); m/z MH^+ 306.

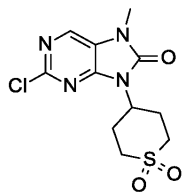
[0587] **중간체 79: 2-클로로-9-(1,1-디옥소티안-4-일)-7H-푸린-8-온**



[0588]

[0589] 디페닐포스포릴 아지드(1.46 mL, 6.80 mmol)를 실온에서 THF(40 mL) 중 2-클로로-4-[(1,1-디옥소티안-4-일)아미노]피리미딘-5-카르복실산(2.08 g, 6.80 mmol) 및 트리에틸아민(0.948 mL, 6.80 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2일 동안 교반하고, 이후에 물(75 mL)에 부었다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(25 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.72 g, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.81 - 3.03 (2H, m), 3.07 - 3.23 (2H, m), 3.43 - 3.56 (2H, m), 4.59 - 4.72 (1H, m), 8.15 (1H, s), 11.69 (1H, s); m/z MH^+ 303.

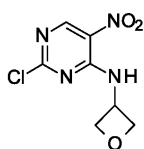
[0590] 중간체 80: 2-클로로-9-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0591]

[0592] NaH(0.337 g, 8.42 mmol)를 실온에서 DMF(25 mL) 중 2-클로로-9-(1,1-디옥소티안-4-일)-7H-푸린-8-온(1.70 g, 5.62 mmol)에 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeI(0.53 mL, 8.42 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 물(50 mL)로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(1.67 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.05 - 2.15 (2H, m), 2.81 - 2.96 (2H, m), 3.09 - 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.57 (2H, m), 4.64 - 4.77 (1H, m), 8.38 (1H, s); m/z MH^+ 317.

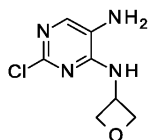
[0593] 중간체 81: 2-클로로-5-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-아민



[0594]

[0595] 옥세탄-3-아민(1.507 g, 20.62 mmol)을 -78°C에서 DCM(100 mL) 중 2,4-디클로로-5-니트로피리미딘(4.00 g, 20.62 mmol) 및 DIPEA(4.67 mL, 26.81 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 100% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.70 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 4.71 (2H, t), 4.77 (2H, t), 5.09 (1H, qd), 9.06 (1H, s), 9.34 (1H, d).

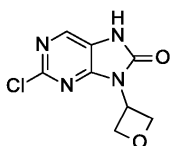
[0596] 중간체 82: 2-클로로-N-(옥세탄-3-일)피리미딘-4,5-디아민



[0597]

[0598] 백금(탄소 상 10%)(0.313 g, 1.60 mmol)을 실온에서 EtOAc(50 mL) 중 2-클로로-5-니트로-N-(옥세탄-3-일)피리미딘-4-아민(3.70 g, 16.04 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고, 수소 하, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 (생성물을 용해시키기 위해) MeOH로 희석하고, 여과하고, 침전물을 MeOH로 세척하였다. 합한 MeOH 층을 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(3.10 g, 96%)을 황백색(off-white)의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 4.49 (2H, t), 4.83 (2H, t), 4.9 - 5.06 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, d); m/z MH^+ 201.

[0599] 중간체 83: 2-클로로-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

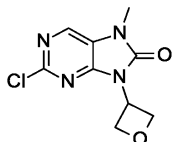


[0600]

[0601] 2-클로로-N-(옥세탄-3-일)피리미딘-4,5-디아민(3.10 g, 15.45 mmol)을 실온에서 플라스크에서의 THF(100 mL)에 넣었다. 디(1H-이미다졸-1-일)메탄(4.01 g, 24.72 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 1시간 동

안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 부분적으로 농축하였다(약 50%). 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(2.75 g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 4.77 (2H, dd), 5.24 (2H, t), 5.46 (1H, p), 8.15 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z MH^+ 227.

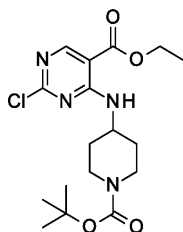
[0602] 중간체 84: 2-클로로-7-메틸-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0603]

[0604] 나트륨 하이드라이드(60%)(0.73 g, 18.20 mmol)를 실온에서 DMF(25 mL) 중 2-클로로-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(2.75 g, 12.13 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이후에 0℃까지 냉각시키고, 요오도메탄(2.28 mL, 36.40 mmol)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 고형물을 여과하고, 표제 화합물(2.80 g, 96%)로 크림색의 고체로서 건조하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 3.36 (3H, s), 4.79 (2H, dd), 5.23 (2H, t), 5.50 (1H, p), 8.38 (1H, s); m/z MH^+ 241.

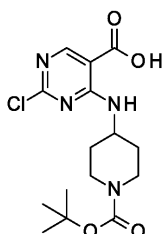
[0605] 중간체 85: 에틸 4-[(1-3차-부톡시카르보닐-4-피페리딜)아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트



[0606]

[0607] DIPEA(20.49 mL, 117.63 mmol)를 공기 하 -5℃에서 15분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(334 mL) 중 3차-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(18.12 g, 90.48 mmol)와 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(20.00 g, 90.48 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시키고, 이후에 진공 중에서 농축하고, EtOAc(300 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 40% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(24.56 g, 71%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.43 - 1.53 (2H, m), 1.84 - 1.91 (2H, m), 2.9 - 3.03 (2H, m), 3.87 (2H, d), 4.17 (1H, ddt), 4.32 (2H, q), 8.31 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z MH^+ 385.

[0608] 중간체 86: 4-((1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산

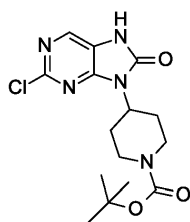


[0609]

[0610] 리튬 하이드록사이드 수화물(5.36 g, 127.63 mmol)을 20℃에서 THF(239 mL) 및 물(80 mL) 중 에틸 4-[(1-3차-부톡시카르보닐-4-피페리딜)아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(24.56 g, 63.82 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 얻어진 혼합물을 2 M HCl로 산성화시켰다. 얻어진 백색 고형물을 여과하여 표제 화합물(22.72 g, 100%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.37 - 1.51 (11H, m), 1.89 (2H, dd), 2.97 (2H, s), 3.86 (2H, d), 4.14

(1H, qd), 8.56 (1H, d), 8.60 (1H, s); m/z MH^+ 357.

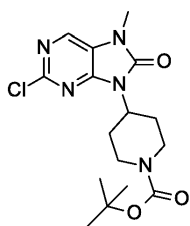
[0611] 중간체 87: 3차-부틸 4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0612]

[0613] 디페닐포스포릴 아지드(13.72 mL, 63.68 mmol)를 실온에서 THF(352 mL) 중 4-((1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산(22.72 g, 63.68 mmol) 및 트리에틸아민(8.88 mL, 63.68 mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 이후에 물(200 mL)에 붓고, 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(23.56 g, 105%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.44 (9H, s), 1.68 - 1.8 (2H, m), 2.19 - 2.36 (2H, m), 2.87 (2H, s), 4.07 (2H, d), 4.38 (1H, tt), 8.14 (1H, s), 11.63 (1H, s); m/z MH^+ 354.

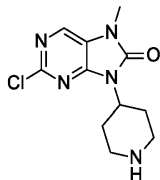
[0614] 중간체 88: 3차-부틸 4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0615]

[0616] 2 M 수성 NaOH(159 mL, 317.97 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 THF(310 mL) 중 3차-부틸 4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(22.50 g, 63.59 mmol) 및 요오도메탄(19.88 mL, 317.97 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 45℃에서 건조시켜 표제 화합물(17.98 g, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.44 (9H, s), 1.7 - 1.78 (2H, m), 2.26 (2H, qd), 2.88 (2H, s), 3.36 (3H, s), 4.07 (2H, d), 4.42 (1H, tt), 8.36 (1H, s); m/z MH^+ 368.

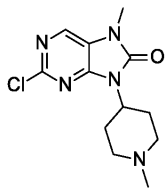
[0617] 중간체 89: 2-클로로-7-메틸-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 하이드로클로라이드



[0618]

[0619] 1,4-디옥산 중 4 M HCl(6.80 mL, 27.19 mmol)을 실온에서 메탄올(25 mL) 중 3차-부틸 4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 5.44 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 고형물을 EtOAc 및 소량의 메탄올로 분쇄하여 표제 화합물(1.61 g, 97%)을 HCl 염으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.97 (2H, d), 2.58 (2H, dd), 3.04 - 3.16 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41 (2H, d), 4.58 (1H, ddd), 8.39 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.08 (1H, s); m/z MH^+ 268.

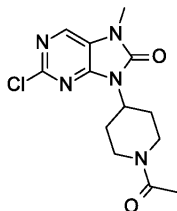
[0620] 중간체 90: 2-클로로-7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0621]

[0622] 포름알데하이드(물 중 37%)(0.20 mL, 2.72 mmol)를 실온에서 포름산(2 mL) 중 3차-부틸 4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카복실레이트(500 mg, 1.36 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, NaHCO₃ 포화수용액(20 mL) 및 EtOAc(20 mL) 중에 취하였다. 유기층을 분리하고, 상 분리 필터로 통과시키고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(200 mg, 52%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.62 - 1.72 (2H, m), 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, td), 2.85 - 2.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.1 - 4.23 (1H, m), 8.35 (1H, s); *m/z* MH⁺ 282.

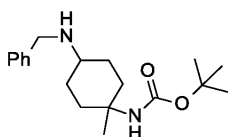
[0623] 중간체 91: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0624]

[0625] DCM(5 mL) 중 아세틸 클로라이드(0.472 mL, 6.62 mmol)를 0℃에서 DCM(50 mL) 중 트리에틸아민(2.51 mL, 18.04 mmol) 및 2-클로로-7-메틸-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온 하이드로클로라이드(1.61 g, 5.29 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 물(50 mL) 및 포화 염수(40 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 상 분리 필터로 통과시키고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(1.36 g, 83%)을 베이지색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.80 (2H, t), 2.06 (3H, s), 2.18 (1H, qd), 2.26 - 2.38 (1H, m), 2.66 (1H, t), 3.20 (1H, t), 3.36 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.4 - 4.6 (2H, m), 8.37 (1H, s); *m/z* MH⁺ 310.

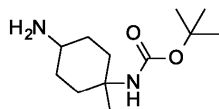
[0626] 중간체 92: 3차-부틸 (4-(벤질아미노)-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트



[0627]

[0628] 벤질아민(2.309 mL, 21.12 mmol)을 실온에서 DCM(45 mL) 중 3차-부틸 (1-메틸-4-옥소사이클로헥실)카르바메이트(4 g, 17.60 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(7.46 g, 35.20 mmol) 및 AcOH(0.050 mL, 0.88 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 Na₂CO₃ 포화수용액(100 mL)으로 켄칭시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(5.60 g, 100%)을 무색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.17 - 1.54 (15H, m), 1.73 - 1.89 (3H, m), 2.00 - 2.16 (1H, m), 2.44 - 2.69 (1H, m), 3.80 (2H, d), 4.40 - 4.49 (1H, m), 7.18 - 7.41 (5H, m), NH 양성자는 관찰되지 않음; *m/z* MH⁺ 319.

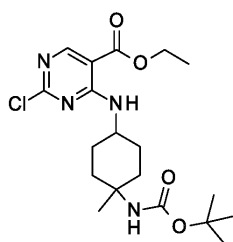
[0629] 중간체 93: 3차-부틸 (4-아미노-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트



[0630]

[0631] 에탄올(50 mL) 중 Pd/C 10%(1.00 g, 9.40 mmol) 및 3차-부틸 (4-(벤질아미노)-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트(5.60 g, 17.58 mmol)를 3 atm의 수소 하, 실온에서 30시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(4.06 g, 101%)을 얻은 황색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.26 - 1.34 (5H, m), 1.42 (9H, s), 1.59 - 1.86 (5H, m), 2.00 - 2.12 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.45 (2H, s), 4.42 (1H, d).

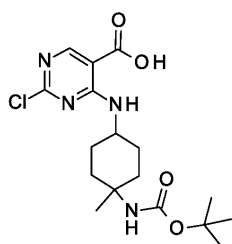
[0632] 중간체 94: 에틸 4-((4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸사이클로헥실)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트



[0633]

[0634] DIPEA(3.69 mL, 21.12 mmol)를 0°C에서 2분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(80 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(3.89 g, 17.60 mmol) 및 3차-부틸 (4-아미노-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트(4.02 g, 17.6 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 10% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(6.0 g, 83%)을 얻은 황색 검으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.33 - 1.43 (6H, m), 1.43 - 1.64 (11H, m), 1.70 - 1.82 (1H, m), 1.85 - 2.01 (4H, m), 2.17 (1H, s), 4.07-4.24 (2H, m), 4.30 - 4.42 (2H, m), 8.24 - 8.57 (1H, m), 8.67 (1H, s); m/z MH^+ 413.

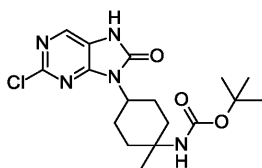
[0635] 중간체 95: 4-((4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸사이클로헥실)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산



[0636]

[0637] LiOH(0.696 g, 29.06 mmol)를 0°C에서 THF(50 mL) 및 물(50 mL) 중 에틸 4-((4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸사이클로헥실)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트(6.0 g, 14.5 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(20 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(5.24 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.16 - 1.63 (16H, m), 1.67 - 1.89 (3H, m), 2.08 - 2.18 (1H, m), 3.82 - 4.08 (1H, m), 6.44 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.57 - 8.82 (1H, m); m/z MH^+ 385.

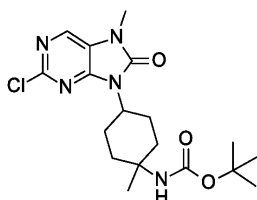
[0638] 중간체 96: 3차-부틸 (4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트



[0639]

[0640] 디페닐포스포릴 아지드(2.91 mL, 13.51 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 4-((4-((3차-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸사이클로헥실)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산(5.20 g, 13.51 mmol) 및 트리에틸아민(1.88 mL, 13.51 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2일 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물(150 mL)에 부었다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물(25 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(4.53 g, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.24 (3H, d), 1.34 - 1.51 (10H, m), 1.58 - 1.80 (3H, m), 1.93 (1H, d), 2.27 - 2.46 (3H, m), 4.07 - 4.20 (1H, m), 6.52 (1H, d), 8.12 (1H, d), 11.62 (1H, d); m/z MH^+ 382.

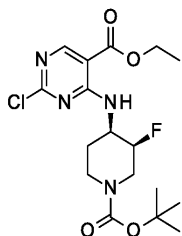
[0641] 중간체 97: 3차-부틸 (4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트



[0642]

[0643] DMF-DMA(2.01 mL, 15.0 mmol)를 실온에서 DMF(20 mL) 중 3차-부틸 (4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-1-메틸사이클로헥실)카르바메이트(1.909 g, 5.00 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 이후에 물(100 mL)로 켄칭시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유에테르 중 0 내지 30% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.540 g, 78%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.36 - 1.55 (14H, m), 1.59 - 1.80 (2H, m), 1.99 - 2.09 (1H, m), 2.25 - 2.34 (1H, m), 2.49 - 2.66 (2H, m), 3.45 (3H, d), 4.29 - 4.47 (1H, m), 4.58 (1H, d), 8.01 (1H, d); m/z MH^+ 396.

[0644] 중간체 98: 에틸 4-(((3S,4R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트

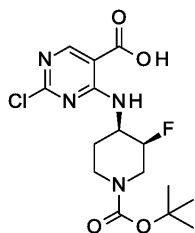


[0645]

[0646] DIPEA(5.19 mL, 29.78 mmol)를 0℃에서 아세트니트릴(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(5.06 g, 22.91 mmol) 및 3차-부틸 (3S,4R)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 22.91 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(4.87 g, 53%)을 백색 결정질 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.82 (1H, d), 2.93 (1H, s), 4.01 (1H, s), 4.33

(5H, q), 4.86 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.69 (1H, s); m/z MH^+ 403.

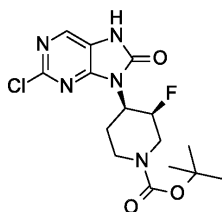
[0647] **중간체 99:** 4-(((3*S*,4*R*)-1-(3-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산



[0648]

[0649] 물(45 mL) 중 리튬 하이드록사이드 수화물(0.99 g, 23.58 mmol)을 실온에서 THF(45 mL) 중 에틸 4-(((3*S*,4*R*)-1-(3-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트(4.75 g, 11.79 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(4.24 g, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.60 (2H, d), 1.82 (1H, d), 4.01 (1H, s), 4.18 - 4.49 (3H, m), 4.85 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.79 (1H, s); m/z MH^+ 375.

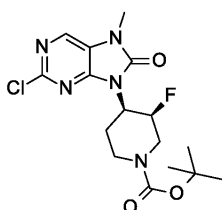
[0650] **중간체 100:** 3-부틸 (3*S*,4*R*)-4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트



[0651]

[0652] 디페닐포스포릴 아지드(2.44 mL, 11.31 mmol)를 실온에서 THF(75 mL) 중 4-(((3*S*,4*R*)-1-(3-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산(4.24 g, 11.31 mmol) 및 트리에틸아민(1.58 mL, 11.31 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(150 mL)을 첨가하고, 진공 중에서 부분적으로 농축하였다. 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(3.94 g, 94%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 1.82 (1H, d), 4.09 - 4.37 (4H, m), 4.53 (1H, ddd), 4.82 (2H, d), 8.17 (1H, s), 11.71 (1H, s); m/z MH^+ 372.

[0653] **중간체 101:** 3-부틸 (3*S*,4*R*)-4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

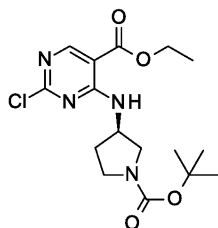


[0654]

[0655] 2 M 수성 NaOH(23.13 mL, 46.26 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 THF(50 mL) 중 3-부틸 (3*S*,4*R*)-4-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(3.44 g, 9.25 mmol) 및 요오도메탄(2.89 mL, 46.26 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, 물(50 mL)로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하여 표제 화합물

(2.08 g, 58%)을 얻은 오렌지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 1.82 (1H, d), 3.03 - 3.15 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.09 - 4.36 (3H, m), 4.58 (1H, ddt), 4.82 (1H, d), 8.39 (1H, s); m/z MH⁺ 386.

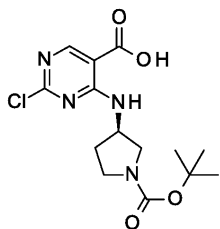
[0656] 중간체 102: 에틸 4-[[*(3R)*-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트



[0657]

[0658] DIPEA(6.59 mL, 37.83 mmol)를 공기 중에서, -5℃에서 15분의 기간에 걸쳐 아세트니트릴(108 mL) 중 3차-부틸 (*R*)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(5.42 g, 29.10 mmol)와 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트 (6.43 g, 29.10 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 이후에 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 70% EtOAc로 용리하면서, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(7.92 g, 73%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.19 (1H, s), 3.21 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.32 (2H, q), 4.59 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z MH⁺ 371.

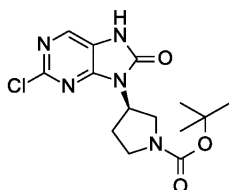
[0659] 중간체 103: 4-[[*(3R)*-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실산



[0660]

[0661] 리튬 하이드록사이드 수화물(1.79 g, 42.71 mmol)을 실온에서 THF(80 mL) 및 물(26.7 mL) 중 에틸 4-[[*(3R)*-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(7.92 g, 21.36 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시켰다. 얻어진 백색 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 45℃에서 건조시켜 표제 화합물 (7.07 g, 97%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.95 (1H, s), 2.19 (1H, s), 3.20 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.57 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d), 13.80 (1H, s); m/z MH⁺ 343.

[0662] 중간체 104: 3차-부틸 (*3R*)-3-(2-클로로-8-옥소-7H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트

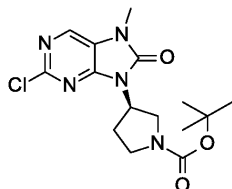


[0663]

[0664] 디페닐포스포릴 아지드(4.44 mL, 20.63 mmol)를 실온에서 THF(114 mL) 중 4-[[*(3R)*-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실산(7.07 g, 20.63 mmol) 및 트리에틸아민(2.87 mL, 20.63

mmol)의 용액에 한 번에 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 이후에 물(100 mL)에 부었으며, 침전물은 형성되지 않았다. 용매를 진공 중에서 제거하여 물 중에서 백색 침전물을 형성시켰다. 침전물을 진공 하에서 여과하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 30분 동안 공기 건조시키고, 이후에 진공 오븐에 45℃에서 4시간 동안 넣어 표제 화합물(5.45 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하고, 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.19 (1H, s), 2.50 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.53 - 3.67 (2H, m), 3.68 - 3.74 (1H, m), 4.94 (1H, q), 8.14 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/z $[\text{M-H}]^-$ 338.

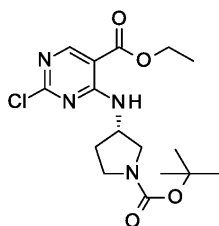
[0665] 중간체 105: 3차-부틸 (3R)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0666]

[0667] 2 M 나트륨 하이드록사이드(36.8 mL, 73.6 mmol)를 공기 중에서, 실온에서 THF(71.8 mL) 중 3차-부틸 (3R)-3-(2-클로로-8-옥소-7H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 14.72 mmol) 및 요오도메탄(4.60 mL, 73.58 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 상 분리 필터로 통과시키고, 이후에 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(5.17 g, 99%)을 황색 검으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.21 (1H, s), 2.53 (1H, d), 3.36 (4H, s), 3.5 - 3.75 (3H, m), 4.91 - 5.07 (1H, m), 8.37 (1H, s); m/z MH^+ 354.

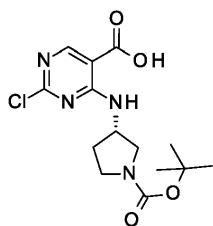
[0668] 중간체 106: 에틸 4-[[[(3S)-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트



[0669]

[0670] 3차-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(5.00 g, 26.84 mmol)를 0℃에서 아세토니트릴(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(5.93 g, 26.84 mmol) 및 DIPEA(6.08 mL, 34.90 mmol)에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, EtOAc(200 mL)로 희석하고, 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 n-헵탄 중 0 내지 50% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(5.40 g, 54%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (3H, t), 1.41 (9H, s), 1.99 (1H, d), 2.19 (1H, s), 3.21 (1H, dd), 3.37 (2H, t), 3.62 (1H, dd), 4.32 (2H, q), 4.59 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.65 (1H, s); m/z $[\text{M-H}]^-$ 369.

[0671] 중간체 107: 4-[[[(3S)-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실산

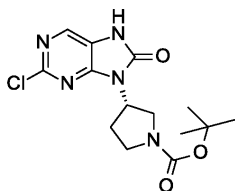


[0672]

[0673] 물(50 mL) 중 리튬 하이드록사이드 수화물(1.22 g, 29.12 mmol)을 실온에서 THF(50 mL) 중 에틸 4-[[[(3S)-1-

3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실레이트(5.40 g, 14.56 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 2 M 수성 HCl로 산성화시키고, DCM(100 mL) 중으로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 상 분리 필터지로 통과시키고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(4.95 g, 99%)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 1.95 (1H, s), 2.19 (1H, s), 3.37 (2H, t), 3.59 - 3.64 (2H, m), 4.57 (1H, s), 8.61 (2H, s), 13.80 (1H, s); m/z MH^+ 343.

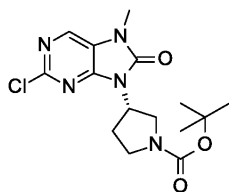
[0674] 중간체 108: 3차-부틸 (3S)-3-(2-클로로-8-옥소-7H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0675]

[0676] 디페닐포스포릴 아지드(3.08 mL, 14.29 mmol)를 실온에서 THF(50 mL) 중 4-[[(3S)-1-3차-부톡시카르보닐피롤리딘-3-일]아미노]-2-클로로-피리미딘-5-카르복실산(4.90 g, 14.29 mmol) 및 트리에틸아민(1.99 mL, 14.29 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 16시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물(100 mL)로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(4.35 g, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.41 (9H, s), 2.19 (1H, s), 3.37 (1H, d), 3.5 - 3.67 (3H, m), 3.67 - 3.74 (1H, m), 4.89 - 5.01 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.66 (1H, s); m/z MH^+ 340.

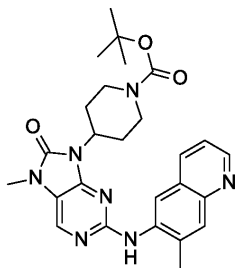
[0677] 중간체 109: 3차-부틸 (3S)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[0678]

[0679] 나트륨 하이드라이드(60%)(0.662 g, 16.55 mmol)를 실온에서 DMF(30 mL) 중 3차-부틸 (3S)-3-(2-클로로-8-옥소-7H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(3.75 g, 11.04 mmol)에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후에 0°C까지 냉각시키고, 요오도메탄(2.07 mL, 33.11 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이후에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물(3 x 50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 상 분리 필터지로 통과시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 EtOAc로 분쇄하여 표제 화합물(1.65 g, 42%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.42 (9H, d), 2.21 (1H, s), 2.47 (1H, d), 3.36 (4H, s), 3.61 (2H, d), 3.70 (1H, dd), 4.92 - 5.04 (1H, m), 8.37 (1H, s); m/z MH^+ 354.

[0680] 중간체 110: 3차-부틸 4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트

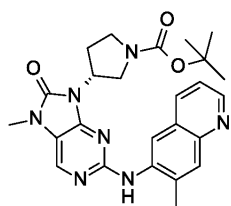


[0681]

[0682] 세슘 카르보네이트(33.4 g, 102.4 mmol)를 2-메틸 테트라하이드로푸란(110 mL) 중 7-메틸퀴놀린-6-아민(5.40

g, 34.1 mmol) 및 3차-부틸 4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(12.56 g, 34.13 mmol)에 첨가하였다. 질소를 5분 동안 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 2,2'-비스(디페닐포스파닐)-1,1'-바이나프탈렌(1.06 g, 1.71 mmol) 및 디아세톡시팔라듐(0.192 g, 0.85 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM 중 10% MeOH(100 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축하였다. 미정제 물질을 n-헵탄 중 0 내지 100%(EtOAc 중 10% MeOH)의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(14.70 g, 88%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.35 (9H, s), 1.78 (2H, d), 2.36 (2H, qd), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.30 (3H, s), 4.05 - 4.17 (2H, m), 4.37 (1H, tt), 7.38 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.07 - 8.15 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+ 490.

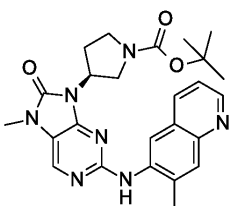
[0683] **중간체 111: 3차-부틸 (3R)-3-[7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-8-옥소-푸린-9-일]피롤리딘-1-카르복실레이트**



[0684]

[0685] 세슘 카르보네이트(368 mg, 1.13 mmol)를 20℃에서 1,4-디옥산(3.2 mL) 중 7-메틸퀴놀린-6-아민(89 mg, 0.57 mmol) 및 3차-부틸 (3R)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.57 mmol)에 한 번에 첨가하고, 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 버블링시킴으로써 탈기시켰다. Brettphos precat G3(25.6 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 고온에서 여과하고, 필터컵(filtercup)을 DCM(20 mL)으로 세척하였다. DCM 층을 증발시키고, 잔부를 실리카 상에 흡수시키고, 이후에 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로, fcc(12 g Interchim 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물(174 mg, 64.7%)을 황색 검으로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.37 (9H, s), 2.18 (1H, d), 2.5 (3H, s), 2.64 - 2.76 (1H, m), 3.33 (4H, s), 3.53 (1H, s), 3.64 (1H, s), 3.75 (1H, s), 4.96 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.73 (1H, dd); m/z MH^+ 476.

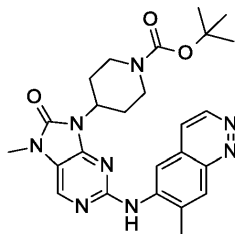
[0686] **중간체 112: 3차-부틸 (3S)-3-[7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-8-옥소-푸린-9-일]피롤리딘-1-카르복실레이트**



[0687]

[0688] 세슘 카르보네이트(368 mg, 1.13 mmol)를 1,4-디옥산(5 mL) 중 7-메틸퀴놀린-6-아민(71.5 mg, 0.45 mmol) 및 3차-부틸 (3S)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. Brettphos precat G3(25.6 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 추가 5%의 Brettphos precat G3 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(80 mg, 30%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.47 (9H, d), 2.23 (1H, s), 2.59 (3H, s), 2.91 (1H, dq), 3.43 (4H, s), 3.66 - 3.91 (2H, m), 4.02 (1H, d), 5.10 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.75 (1H, dd); m/z MH^+ 476.

[0689] **중간체 113: 3차-부틸 4-(7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트**



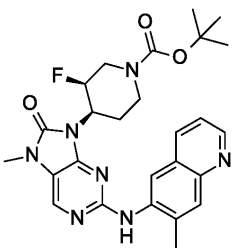
[0690]

[0691]

세슘 카르보네이트(531 mg, 1.63 mmol)를 1,4-디옥산(6 mL) 중 7-메틸신놀린-6-아민(130 mg, 0.82 mmol) 및 3-차-부틸 4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.82 mmol)에 첨가하였다. Brettphos precat G3(37 mg, 0.04 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 5%의 Brettphos precat G3 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5% 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 추가 5% 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM 중 10% MeOH(3 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, 얻어진 미정제 혼합물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(138 mg, 35%)을 갈색 오일로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.33 (9H, s), 1.80 (2H, d), 2.08 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.37 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.40 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.10 (1H, d); m/z MH^+ 491.

[0692]

중간체 114: 3-차-부틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트



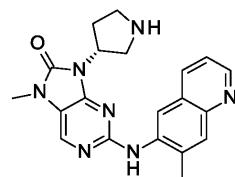
[0693]

[0694]

세슘 카르보네이트(760 mg, 2.33 mmol)를 2-메틸 테트라하이드로푸란(4 mL) 중 7-메틸퀴놀린-6-아민(123 mg, 0.78 mmol) 및 3-차-부틸 (3S,4R)-4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.78 mmol)에 첨가하였다. 질소를 5분 동안 반응 혼합물을 통해 버블링시킴으로써 용액을 탈기시켰다. 2,2'-비스(디페닐포스파닐)-1,1'-바이나프탈렌(24.2 mg, 0.04 mmol) 및 디아세톡시팔라듐(4.36 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, DCM(3 mL) 중에 취하고, 여과하였다. 여액을 DCM 중 0 내지 10% 메탄올의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(132 mg, 33%)을 금색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.21 - 1.51 (9H, m), 1.88 (1H, d), 2.96 (1H, s), 3.11 - 3.29 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.31 (1H, s), 4.53 (1H, dd), 4.88 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+ 508.

[0695]

중간체 115: 7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-9-[(3R)-피롤리딘-3-일]푸린-8-온



[0696]

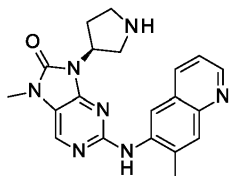
[0697]

1,4-디옥산 중 4 M HCl(0.45 mL, 1.83 mmol)을 실온에서 메탄올(2.2 mL) 중 3-차-부틸 (3R)-3-[7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-8-옥소-푸린-9-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(174 mg, 0.37 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합

물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(3 mL)로 희석하여 고형물을 용해하고, 이후에 5 g SCX 컬럼 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 이후에 MeOH 중 1 N NH₃으로 용리하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 표제 화합물(122 mg, 89%)을 황색 검으로서 수득하고, 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다; m/z [M-H]⁻ 374.

[0698]

중간체 116: 7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-9-[(3S)-피롤리딘-3-일]푸린-8-온



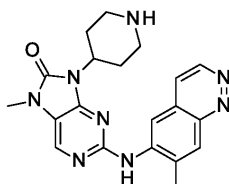
[0699]

[0700]

1,4-디옥산 중 4 M HCl(0.21 mL, 0.84 mmol)을 실온에서 메탄올(1 mL) 중 3차-부틸 (3S)-3-[7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀릴)아미노]-8-옥소-푸린-9-일]피롤리딘-1-카르복실레이트(80 mg, 0.17 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하여 표제 화합물의 HCl 염(70 mg, 101%)을 얻은 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.32 - 2.41 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.37 (3H, s), 3.57 (2H, q), 3.77 (1H, d), 5.11 - 5.22 (1H, m), 7.95 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.07 (2H, dd), 9.51 (2H, s), 9.84 (1H, s); m/z [M-H]⁻ 374.

[0701]

중간체 117: 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



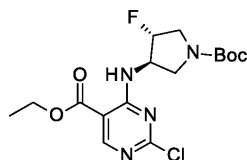
[0702]

[0703]

1,4-디옥산 중 4 M HCl(0.262 mL, 1.05 mmol)을 실온에서 메탄올(1.2 mL) 중 3차-부틸 4-(7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(103 mg, 0.21 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, 5 g SCX 컬럼 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 이후에 1 N NH₃/MeOH로 용리하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, MeCN(3 mL)을 첨가하고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(61 mg, 74%)을 갈색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.75 (2H, d), 2.53 (2H, s), 2.63 (1H, s), 2.65 (3H, s), 3.1 - 3.19 (3H, m), 3.37 (3H, s), 4.32 (1H, t), 8.08 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.12 (1H, d); m/z MH⁺ 391.

[0704]

중간체 118: 에틸 4-(((3R,4R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트



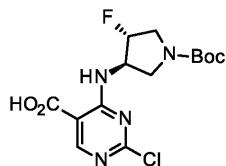
[0705]

[0706]

DIPEA(7.33 mL, 41.97 mmol)를 실온에서 MeCN(100 mL) 중 에틸 2,4-디클로로피리미딘-5-카르복실레이트(4.64 g, 20.98 mmol) 및 3차-부틸 (3R,4R)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트(상업적으로 공급됨)(4.5 g, 22.03 mmol)의 교반된 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 유사한 시약 및 조건을 사용한 더 작은 스케일의 반응 혼합물과 합하고(최대 2.26 mmol의 요망되는 생성물), 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(7.60 g, 전체 84%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.31 (3H, q), 1.43 (9H, s), 3.39 - 3.80 (4H, m), 4.21 - 4.38 (2H, m), 4.70 (1H, s), 5.26 (1H, d), 8.34

(1H, d), 8.69 (1H, s); m/z MH⁺ 389.

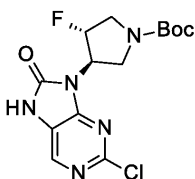
[0707] 중간체 119: 4-(((3R,4R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산



[0708]

[0709] 물(150 mL) 중 리튬 하이드록사이드(0.91 g, 38.06 mmol)의 용액을 실온에서 THF(150 mL) 중 에틸 4-(((3R,4R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실레이트(7.40 g, 19.03 mmol)의 교반된 용액에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, 물(100 mL)로 희석하고, 2 M 수성 HCl을 사용하여 pH 2까지 산성화시켰다. 얻어진 침전 물을 수집하고, 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물(6.10 g, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 3.39 - 3.81 (5H, m), 4.67 (1H, s), 5.25 (1H, d), 8.64 (1H, s), 13.78 (1H, br s); m/z MH⁺ 361.

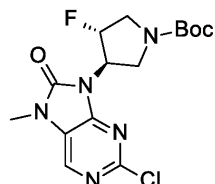
[0710] 중간체 120: 3차-부틸 (3R,4R)-3-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트



[0711]

[0712] 디페닐포스폰 아지드(3.57 g, 12.97 mmol)를 실온에서 톨루엔(140 mL) 중 4-(((3R,4R)-1-(3차-부톡시카르보닐)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-5-카르복실산(3.90 g, 10.81 mmol) 및 Et₃N(4.52 mL, 32.43 mmol)에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 유사한 시약 및 조건을 사용한 더 작은 스케일의 반응 혼합물과 합하고(최대 4.16 mmol의 요망되는 생성물), 얻어진 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세척하고, 이후에 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(3.50 g, 전체 67%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 3.53 - 4.06 (4H, m), 5.03 (1H, d), 5.44 - 5.64 (1H, m), 8.18 (1H, s), 11.82 (1H, s); m/z MH⁺ 358.

[0713] 중간체 121: 3차-부틸 (3R,4R)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트

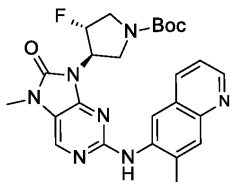


[0714]

[0715] 미네랄 오일 중 60% w/w 나트륨 하이드라이드(0.67 g, 16.77 mmol)를 0℃에서 DMF(100 mL) 중 3차-부틸 (3R,4R)-3-(2-클로로-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트(4.00 g, 11.18 mmol)에 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 요오도메탄(1.40 mL, 22.36 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 유사한 시약 및 조건을 사용

한 더 작은 스케일의 반응 혼합물과 합하였다(최대 1.40 mmol의 요망되는 생성물). 얻어진 혼합물을 물(1 L)에 붓고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에서 건조시키고, 이후에 MTBE로 분쇄하고, DCM 중 0 내지 3% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 전체 39%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.43 (9H, s), 3.36 (3H, s), 3.51 - 4.02 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.36 - 5.68 (1H, m), 8.40 (1H, s); m/z MH^+ 372.

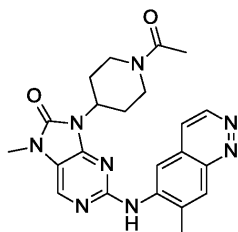
[0716] **중간체 122: 3차-부틸 (3*R*,4*R*)-3-플루오로-4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트**



[0717]

[0718] Brettphos Pd G3(0.51 g, 0.56 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(60 mL) 중 3차-부틸 (3*R*,4*R*)-3-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트(1.60 g, 4.30 mmol), Cs_2CO_3 (3.51 g, 10.76 mmol) 및 7-메틸퀴놀린-6-아민(0.72 g, 4.52 mmol)의 교반된 혼합물에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM(200 mL)으로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 포화 염수로 세척하고, 얻어진 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 2% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(1.80 g, 85%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.35 (9H, s), 3.30 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.22 - 3.94 (4H, m), 5.02 (1H, d), 5.57 (1H, ddt), 7.38 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.06 - 8.30 (3H, m), 8.62 (1H, d), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+ 494.

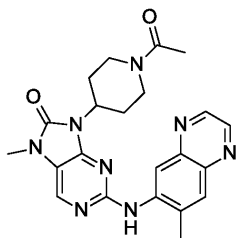
[0719] **실시예 1: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온**



[0720]

[0721] 세슘 카르보네이트(210 mg, 0.65 mmol)를 1,4-디옥산(3 mL) 중 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.32 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(51.4 mg, 0.32 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(14.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 얻어진 현탁액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 5% Brettphos Pd G3 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 추가 5% Pd 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DMF(2 mL) 중에 취하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 잔부를 DCM(1 mL) 중에 용해하고, 몇 방울의 n-헥산을 첨가하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 아세트 니트릴(2 mL)을 첨가하고, 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(8.0 mg, 6%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.84 (2H, s), 1.95 (3H, s), 2.62 (5H, s), 3.1 - 3.24 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.48 (1H, t), 4.59 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.09 (1H, d); m/z MH^+ 433.

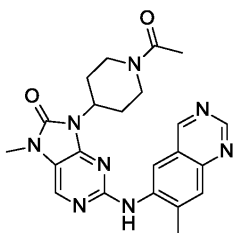
[0722] 실시예 2: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0723]

[0724] 세슘 카르보네이트(210 mg, 0.65 mmol)를 1,4-디옥산(3 mL) 중 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.32 mmol) 및 7-메틸퀴녹살린-6-아민(51.4 mg, 0.32 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(14.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 얻어진 현탁액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 5 mol% Brettphos Pd G3(14.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos Pd G3(14.6 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DMF(2 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. DCM(2 mL) 및 몇 방울의 디에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(27 mg, 19%)을 녹색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.76 (1H, d), 1.85 (1H, d), 1.98 (3H, s), 2.15 - 2.27 (1H, m), 2.55 (5H, s), 3.15 (1H, t), 3.34 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.39 - 4.49 (1H, m), 4.52 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.76 (1H, d); m/z MH^+ 433.

[0725] 실시예 3: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

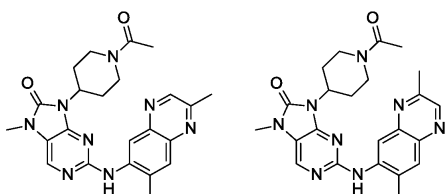


[0726]

[0727] RuPhos Pd G3(9.2 mg, 11 μmol)을 질소 하에서 1,4-디옥산(1 mL) 중 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(68.1 mg, 0.22 mmol), 7-메틸퀴나졸린-6-아민(35 mg, 0.22 mmol), RuPhos(10.3 mg, 0.02 mmol) 및 Cs_2CO_3 (215 mg, 0.66 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(22 mg, 23%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.74 - 1.87 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.16 - 2.31 (1H, m), 2.34 - 2.49 (1H, m), 2.53 - 2.67 (4H, m), 3.09 - 3.21 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.95 (1H, d), 4.38 - 4.48 (1H, m), 4.48 - 4.58 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.36 (1H, s); m/z MH^+ 433.

[0728] 실시예 4: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

[0729] 실시예 5: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



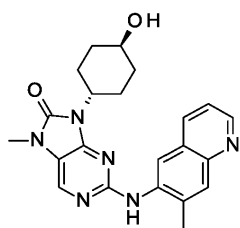
[0730]

[0731] 세슘 카르보네이트(1.05 g, 3.23 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL) 중 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(500 mg, 1.61 mmol), 2,7-디메틸퀴놀린-6-아민(224 mg, 1.29 mmol)과 3,7-디메틸퀴놀린-6-아민(55.9 mg, 0.32 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(73.2 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos Pd G3(73.2 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, DCM(10 mL)으로 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물을 혼합물로서 수득하였다. 실시예 4 및 실시예 5를 SFC에 의해 분리하여 표제 화합물 4(62 mg, 10%)를 크림색의 고체로서, 그리고 표제 화합물 5(20 mg, 3%)를 크림색의 고체로서 수득하였다.

[0732] 실시예 4: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.75 (1H, d), 1.84 (1H, d), 1.98 (3H, s), 2.21 (1H, qd), 2.45 (1H, dd), 2.52 (3H, s), 2.54 - 2.64 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.13 (1H, d), 3.34 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.44 (1H, tt), 4.52 (1H, d), 7.77 - 7.81 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.68 (1H, s); m/z MH^+ 447.

[0733] 실시예 5: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.77 (1H, d), 1.85 (1H, d), 1.94 (3H, s), 2.15 - 2.27 (1H, m), 2.4 - 2.48 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.57 - 2.64 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.13 (1H, d), 3.34 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.45 (1H, ddd), 4.53 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.63 (2H, d); m/z MH^+ 447.

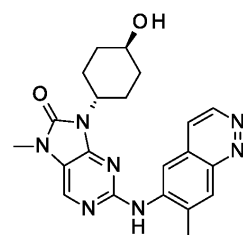
[0734] 실시예 6: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0735]

[0736] RuPhos Pd G3(40.1 mg, 0.04 mmol)을 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(125 mg, 0.44 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(70 mg, 0.44 mmol) 및 Cs_2CO_3 (288 mg, 0.88 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(20 mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.18 - 1.37 (2H, m), 1.67 - 1.78 (2H, m), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.28 - 2.43 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 - 3.37 (1H, m), 4.06 - 4.24 (1H, m), 4.66 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.08 - 8.14 (1H, m), 8.14 - 8.21 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 405.

[0737] 실시예 7: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

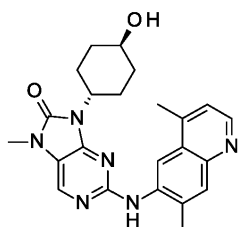


[0738]

[0739] 세슘 카르보네이트(230 mg, 0.71 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.35 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(56.3 mg, 0.35 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(32 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5%의 Brettphos

Pd G3을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 부분적으로 농축하고, 생성물을 물로 결정화시키고, 이를 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(30 mg, 21%)을 베이지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.32 (2H, q), 1.76 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.3 - 2.44 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (1H, s), 4.20 (1H, ddd), 4.67 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.26 (2H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.15 (1H, d); m/z MH^+ 406.

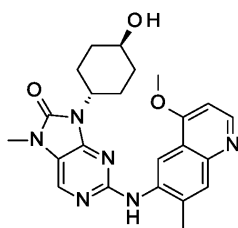
[0740] 실시예 8: 2-((4,7-디메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0741]

[0742] 세슘 카르보네이트(488 mg, 1.50 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 4,7-디메틸퀴놀린-6-아민(129 mg, 0.75 mmol) 및 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(212 mg, 0.75 mmol)에 한 번에 첨가하고, 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 버블링시킴으로써 반응 혼합물을 탈기시켰다. Brettphos Pd G3(67.9 mg, 0.07 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. DCM 층을 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(175 mg, 56%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.26 (2H, q), 1.71 (2H, d), 1.90 (2H, d), 2.22 - 2.38 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.59 - 2.66 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.33 - 3.37 (1H, m), 4.18 (1H, ddd), 4.61 (1H, d), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, d); m/z MH^+ 419.

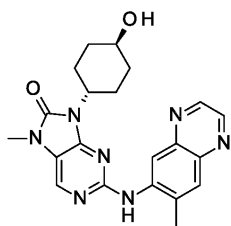
[0743] 실시예 9: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-2-((4-메톡시-7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0744]

[0745] 세슘 카르보네이트(346 mg, 1.06 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(4 mL) 중 4-메톡시-7-메틸퀴놀린-6-아민(100 mg, 0.53 mmol) 및 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(150 mg, 0.53 mmol)에 한 번에 첨가하고, 5분 동안 혼합물을 통해 질소를 버블링시킴으로써 반응 혼합물을 탈기시켰다. Brettphos Pd G3(48.1 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. DCM 층을 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로 fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(70 mg, 30%)을 크림색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.26 (2H, q), 1.70 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.32 (3H, q), 2.48 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09 - 4.19 (1H, m), 4.58 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d); m/z MH^+ 435.

[0746] 실시예 10: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



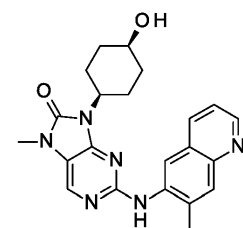
[0747]

[0748]

세슘 카르보네이트(1.73 g, 5.31 mmol)를 1,4-디옥산(15 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(750 mg, 2.65 mmol) 및 7-메틸퀴놀린-6-아민(422 mg, 2.65 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(120 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 DCM 층을 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하였다. 얻어진 고형물을 MeCN(50 mL) 중에 현탁하였다. 현탁액을 환류 하에서 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 소량의 MeCN으로 세척하고, 고형물을 진공 중에서 45℃에서 건조시켜 표제 화합물(460 mg, 43%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.29 (2H, q), 1.73 (2H, d), 1.94 (2H, d), 2.41 (2H, d), 2.58 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.54 (1H, d), 4.13 - 4.24 (1H, m), 4.60 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.80 (1H, d); *m/z* MH⁺ 406.

[0749]

실시예 11: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



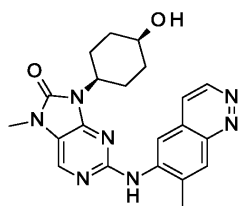
[0750]

[0751]

BrettPhos Pd G3(64.1 mg, 0.07 mmol)을 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(100 mg, 0.35 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(84 mg, 0.53 mmol) 및 Cs₂CO₃(346 mg, 1.06 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(0.1% FA를 함유함) 중 0 내지 35% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(45 mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.47 - 1.61 (4H, m), 1.79 - 1.89 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.67 - 2.82 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.87 - 3.94 (1H, m), 4.15 - 4.28 (1H, m), 4.48 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.70 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 405.

[0752]

실시예 12: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



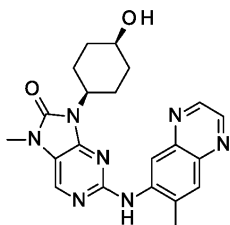
[0753]

[0754]

세슘 카르보네이트(230 mg, 0.71 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(100 mg, 0.35 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(56.3 mg, 0.35 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5% Pd 촉매를 첨

가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 이후에 MeCN으로 분쇄함으로써 추가로 정제하여 표제 화합물(35 mg, 24%)을 베이지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.58 (4H, q), 1.87 (2H, d), 2.65 (3H, s), 2.79 (2H, q), 3.37 (3H, s), 3.95 (1H, s), 4.25 (1H, t), 4.56 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.10 (1H, d); m/z MH^+ 406.

[0755] 실시예 13: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

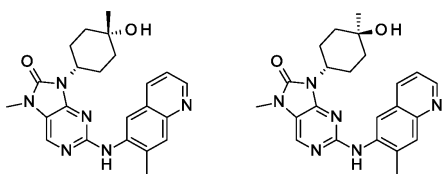


[0756]

[0757] 세습 카르보네이트(230 mg, 0.71 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(100 mg, 0.35 mmol) 및 7-메틸퀴놀린-6-아민(56.3 mg, 0.35 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 Brettphos Pd G3(16.0 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 이후에 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 MeOH(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 부분적으로 농축하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(65 mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.45 - 1.61 (4H, m), 1.83 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.66 - 2.79 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.91 (1H, s), 4.25 (1H, td), 4.34 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 406.

[0758] 실시예 14: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

[0759] 실시예 15: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0760]

[0761] RuPhos Pd G3(169 mg, 0.20 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(94 mg, 0.20 mmol)을 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-클로로-9-(4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(300 mg, 1.01 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(240 mg, 1.52 mmol) 및 Cs_2CO_3 (988 mg, 3.03 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물(0.1% FA를 함유함) 중 0 내지 32% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 14(102 mg, 24%)를 백색 고체로서, 그리고 15(36 mg, 9%)를 백색 고체로서 수득하였다.

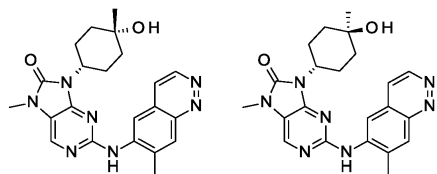
[0762] 실시예 14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.17 (3H, s), 1.37 - 1.56 (4H, m), 1.66 - 1.75 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.65 - 2.80 (2H, m), 3.32 (3H, s), 4.11 - 4.24 (2H, m), 7.39 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.38 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.71 (1H, dd); m/z MH^+ 419.

[0763] 실시예 15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 0.69 (3H, s), 1.35 - 1.48 (2H, m), 1.48 - 1.62 (4H, m), 2.18 - 2.34 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.03 - 4.16 (1H, m), 4.31 (1H, s), 7.41 (1H, dd), 7.85 (1H, s),

8.08 (1H, s), 8.15 (2H, d), 8.68 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 419.

[0764] 실시예 16: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

[0765] 실시예 17: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0766]

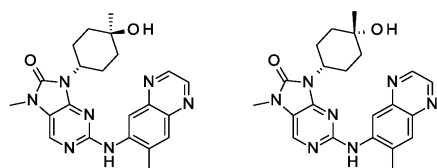
[0767] 세슘 카르보네이트(220 mg, 0.67 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(100 mg, 0.34 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(53.6 mg, 0.34 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(15.3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5% 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DCM(3 mL)으로 희석하고, 여과하고, DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 실시예 16(15 mg, 11%)을 연한 갈색 고체로서, 그리고 실시예 17(25 mg, 18%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0768] 실시예 16: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.19 (3H, s), 1.50 (4H, q), 1.73 (2H, d), 2.64 (3H, s), 2.76 (2H, q), 3.36 (3H, s), 4.21 (2H, s), 8.15 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.10 (1H, d); m/z MH^+ 420.

[0769] 실시예 17: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 0.85 (3H, s), 1.42 - 1.54 (2H, m), 1.57 - 1.69 (4H, m), 2.27 - 2.4 (2H, m), 2.57 - 2.64 (3H, m), 3.35 (3H, s), 4.17 (1H, dq), 4.34 (1H, s), 7.92 (1H, dd), 8.25 (2H, d), 8.33 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, d); m/z MH^+ 420.

[0770] 실시예 18: 9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

[0771] 실시예 19: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



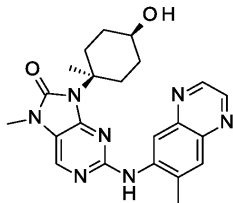
[0772]

[0773] 세슘 카르보네이트(220 mg, 0.67 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*r*,4*r*)-4-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(100 mg, 0.34 mmol) 및 7-메틸퀴녹살린-6-아민(53.6 mg, 0.34 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고, Brettphos Pd G3(15.3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos Pd G3(15.3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 MeOH(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 실시예 18(35 mg, 25%)을 황색 고체로서, 그리고 실시예 19(55 mg, 39%)를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0774] 실시예 18: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 0.82 (3H, s), 1.4 - 1.51 (2H, m), 1.59 (4H, t), 2.22 - 2.4 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.14 (1H, ddt), 4.30 (1H, s), 7.88 - 7.95 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 420.

[0775] 실시예 19: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.16 (3H, s), 1.38 - 1.55 (4H, m), 1.68 (2H, d), 2.57 (3H, s), 2.66 - 2.78 (2H, m), 3.33 (3H, s), 4.10 (1H, s), 4.20 (1H, td), 7.89 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.69 - 8.74 (2H, m), 8.78 (1H, d); m/z MH^+ 420.

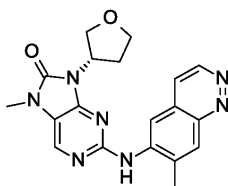
[0776] 실시예 20: 9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0777]

[0778] RuPhos Pd G3(14.1 mg, 0.02 mmol)을 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-((1*s*,4*s*)-4-하이드록시-1-메틸사이클로헥실)-7-메틸-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(50 mg, 0.17 mmol), 7-메틸퀴녹살린-6-아민(26.8 mg, 0.17 mmol), Cs_2CO_3 (453 mg, 1.39 mmol) 및 RuPhos(15.7 mg, 0.03 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 물 중 0 내지 50% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(45 mg, 64%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.44 - 1.56 (5H, m), 1.56 - 1.66 (2H, m), 1.99 - 2.11 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.90 - 2.95 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.62 - 3.68 (1H, m), 4.47 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 420.

[0779] 실시예 21: (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



[0780]

[0781] RuPhos Pd G3(263 mg, 0.31 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(147 mg, 0.31 mmol)을 1,4-디옥산(15 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3*S*)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온(960 mg, 3.77 mmol), 7-메틸신놀린-6-아민(500 mg, 3.14 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.07 g, 9.42 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물 중 0 내지 40% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(847 mg, 72%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 2.27 - 2.35 (1H, m), 2.36 - 2.48 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.74 - 3.88 (1H, m), 3.92 - 4.19 (3H, m), 4.97 - 5.15 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.13 (1H, d); m/z MH^+ 378.

[0782] 형태 A

[0783] 최종 생성물, (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온을 XRPD 및 DSC에 의해 분석하였고, 이는 결정질인 것으로 확인되었다. 물질의 샘플의 XRPD는 도 3에 도시된 바와 같은 회절 패턴을 형성하였다. (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온, 형태 A는 CuK α 방사선을 이용하여 측정된 경우 2θ 값 9.7° 또는 12.9°에서 적어도 하나의 피크를 특징으로 한다. XRPD의 10개의 가장 두드러진 피크가 표 A에 도시되어 있다.

[0784] 표 A: 형태 A, (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온에 대한 10개의 가장 두드러진 XRPD 피크

각도 2-세타 (2θ)	강도 %
9.7	100.0
12.9	14.7
17.9	11.9
12.5	11.0
21.0	11.0
17.6	10.9
19.4	10.4
26.4	6.5
26.0	5.5
15.8	5.1

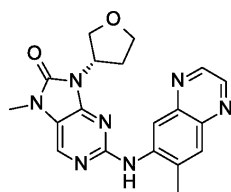
[0785]

[0786]

여기서, 2-세타 값은 $\pm 0.2^\circ$ 이다.

[0787]

실시예 22: (S)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



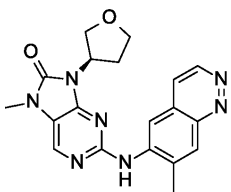
[0788]

[0789]

RuPhos Pd G3(32.8 mg, 0.04 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(18.3 mg, 0.04 mmol)을 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.39 mmol), 7-메틸퀴녹살린-6-아민(68.8 mg, 0.43 mmol) 및 Cs₂CO₃(384 mg, 1.18 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물 중 0 내지 70% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(44 mg, 30%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 2.18 - 2.32 (1H, m), 2.51 - 2.62 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.76 - 3.84 (1H, m), 3.88 (1H, dd), 3.97 (1H, t), 4.11 (1H, q), 4.92 - 5.05 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d); m/z MH⁺ 378.

[0790]

실시예 23: (R)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

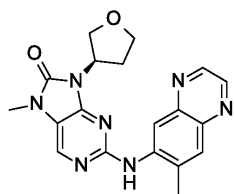


[0791]

[0792]

RuPhos Pd G3(26.3 mg, 0.03 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(14.7 mg, 0.03 mmol)을 1,4-디옥산(1.5 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3R)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(96 mg, 0.38 mmol), 7-메틸신놀린-6-아민(50 mg, 0.31 mmol) 및 Cs₂CO₃(205 mg, 0.63 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 물 중 0 내지 40% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(60 mg, 51%)을 핑크색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.21 - 2.35 (1H, m), 2.38 - 2.51 (1H, m), 2.64 (3H, d), 3.37 (3H, s), 3.76 - 3.86 (1H, m), 3.99 - 4.15 (3H, m), 5.02 - 5.14 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.69 (2H, d), 9.15 (1H, d); m/z MH⁺ 378.

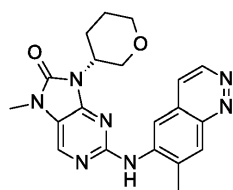
[0793] 실시예 24: (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로푸란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0794]

[0795] RuPhos Pd G3(32.8 mg, 0.04 mmol) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(18.32 mg, 0.04 mmol)을 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3*R*)-테트라하이드로-3-푸라닐]-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.39 mmol), 7-메틸퀴녹살린-6-아민(68.8 mg, 0.43 mmol) 및 Cs₂CO₃(256 mg, 0.79 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 물 중 0 내지 34% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(71 mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 2.14 - 2.33 (1H, m), 2.50 - 2.62 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.72 - 4.02 (3H, m), 4.03 - 4.17 (1H, m), 4.89 - 5.05 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.78 (1H, d); *m/z* MH⁺ 378.

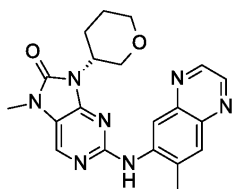
[0796] 실시예 25: (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0797]

[0798] 세슘 카르보네이트(243 mg, 0.74 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온(100 mg, 0.37 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(59.2 mg, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5% Pd 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DMF(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(30 mg, 21%)을 갈색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.70 (1H, d), 1.79 (1H, d), 1.97 (1H, d), 2.64 (3H, s), 3.2 - 3.3 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.85 (2H, d), 3.99 (1H, t), 4.29 - 4.4 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.27 (2H, s), 8.52 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.16 (1H, d); *m/z* MH⁺ 392.

[0799] 실시예 26: (*R*)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

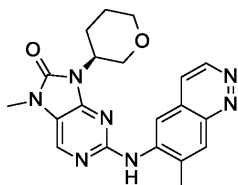


[0800]

[0801] 세슘 카르보네이트(243 mg, 0.74 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3*R*)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온(100 mg, 0.37 mmol) 및 7-메틸퀴녹살린-6-아민(59.2 mg, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos precat G3(16.87 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DMF(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 부분적으로 농축하고, 얻어진 침전물

을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(50 mg, 34%)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, dt), 1.94 (1H, d), 2.59 (4H, s), 3.35 (3H, s), 3.41 (1H, td), 3.79 - 3.9 (2H, m), 4.05 (1H, t), 4.33 (1H, ddt), 7.91 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.7 - 8.76 (2H, m), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 392.

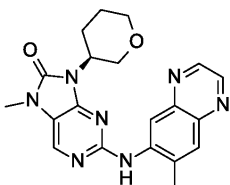
[0802] 실시예 27: (S)-7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0803]

[0804] 세슘 카르보네이트(1.21 g, 3.72 mmol)를 1,4-디옥산(12 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온(500 mg, 1.86 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(296 mg, 1.86 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(84 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 고온 상태에서 여과하고, 이후에 고형물을 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 얻어진 고형물을 MeCN 중에서 밤새 교반하고, 이후에 여과하여 표제 화합물(153 mg, 21%)을 연한 갈색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.63 - 1.83 (2H, m), 1.97 (1H, d), 2.53 - 2.58 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.25 (1H, td), 3.35 (3H, s), 3.82 - 3.9 (2H, m), 3.99 (1H, t), 4.34 (1H, ddt), 7.91 (1H, dd), 8.26 (2H, d), 8.52 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.15 (1H, d); m/z MH^+ 392.

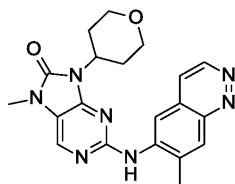
[0805] 실시예 28: (S)-7-메틸-2-((7-메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0806]

[0807] 세슘 카르보네이트(243 mg, 0.74 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-[(3S)-테트라하이드로피란-3-일]푸린-8-온(100 mg, 0.37 mmol) 및 7-메틸퀴녹살린-6-아민(59.2 mg, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos precat G3(16.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DMF(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 합한 순수한 분획을 진공 중에서 부분적으로 농축하고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(65 mg, 45%)을 연한 갈색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.70 (2H, dt), 1.93 (1H, d), 2.59 (4H, s), 3.35 (3H, s), 3.36 - 3.46 (1H, m), 3.8 - 3.9 (2H, m), 4.05 (1H, t), 4.33 (1H, ddd), 7.91 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.71 - 8.75 (2H, m), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 392.

[0808] 실시예 29: 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



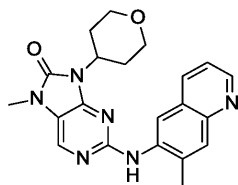
[0809]

[0810]

세슘 카르보네이트(243 mg, 0.74 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.37 mmol) 및 7-메틸신놀린-6-아민(59.2 mg, 0.37 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(16.9 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가 5% 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 MeOH(3 mL)로 희석하고, 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 이후에 MeCN으로 분쇄함으로써 정제하여 표제 화합물(15 mg, 10%)을 베이지색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.75 (2H, d), 2.58 - 2.71 (5H, m), 3.37 (3H, s), 3.49 (2H, t), 4.03 (2H, dd), 4.51 (1H, ddd), 7.95 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.70 (2H, d), 9.14 (1H, d); m/z MH^+ 392.

[0811]

실시예 30: 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



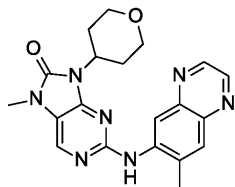
[0812]

[0813]

RuPhos Pd G3(218 mg, 0.24 mmol)을 1,4-디옥산(4 mL) 중 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-바이페닐(112 mg, 0.24 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(380 mg, 2.40 mmol), 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(645 mg, 2.40 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1.56 g, 4.80 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 MeOH(10 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(208 mg, 22%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 1.64 - 1.76 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 - 2.71 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.44 (2H, dd), 3.92 - 4.04 (2H, m), 4.36 - 4.53 (1H, m), 7.41 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, dd); m/z MH^+ 391.

[0814]

실시예 31: 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀살린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



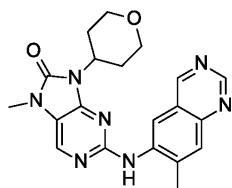
[0815]

[0816]

세슘 카르보네이트(1.81 g, 5.58 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(750 mg, 2.79 mmol) 및 7-메틸퀴놀살린-6-아민(444 mg, 2.79 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(127 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축하고, DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하고, MeCN으로 분쇄하여 표제 화합물(340 mg, 31%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.68 - 1.75 (2H, m), 2.54 - 2.63 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.43 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 4.46 (1H, ddt), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 392.

[0817] 실시예 32: 7-메틸-2-((7-메틸퀴나졸린-6-일)아미노)-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

[0818]



[0819]

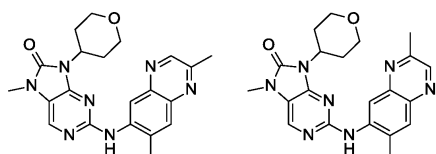
RuPhos Pd G3(9.2 mg, 11.0 μ mol)을 1,4-디옥산(1 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(59.1 mg, 0.22 mmol), 7-메틸퀴나졸린-6-아민(35 mg, 0.22 mmol), RuPhos(10.3 mg, 0.02 mmol) 및 Cs_2CO_3 (215 mg, 0.66 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 0.1% NH_4HCO_3 을 함유한 물 용리액 중 0 내지 40% MeCN의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(16 mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.68 - 1.77 (2H, m), 2.54 - 2.70 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.41 - 3.52 (2H, m), 3.96 - 4.05 (2H, m), 4.41 - 4.54 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.40 (1H, s); m/z MH^+ 392.

[0820]

실시예 33: 2-((2,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

[0821]

실시예 34: 2-((3,7-디메틸퀴녹살린-6-일)아미노)-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0822]

[0823]

세슘 카르보네이트(1.21 mg, 3.72 mmol)를 1,4-디옥산(10 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(500 mg, 1.86 mmol), 2,7-디메틸퀴녹살린-6-아민(258 mg, 1.49 mmol)과 3,7-디메틸퀴녹살린-6-아민(64.5 mg, 0.37 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(84 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 추가 5 mol% Brettphos precatal G3(84 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 고형물을 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 진공 중에서 농축하고, 미정제 생성물을 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하고, 이후에 EtOAc로 분쇄함으로써 정제하여 표제 화합물들의 혼합물을 수득하였다. 이성질체들을 SFC에 의해 분리하여 **33**(125 mg, 17%)을 크림색의 고체로서, 그리고 **34**(25 mg, 3%)를 크림색의 고체로서 수득하였다.

[0824]

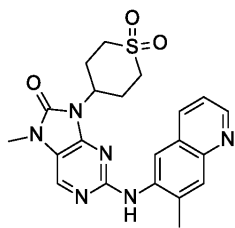
실시예 **33**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.66 - 1.74 (2H, m), 2.53 - 2.62 (5H, m), 2.66 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.42 (2H, t), 3.97 (2H, dd), 4.45 (1H, tt), 7.76 - 7.82 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, s); m/z MH^+ 406.

[0825]

실시예 **34**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, d), 2.53 - 2.63 (5H, m), 2.65 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.43 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 4.46 (1H, ddd), 7.84 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, s); m/z MH^+ 406.

[0826]

실시예 35: 9-(1,1-디옥시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



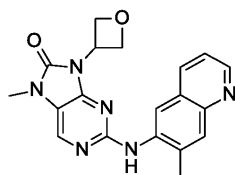
[0827]

[0828]

RuPhos Pd G3(26.4 mg, 0.03 mmol)을 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-9-(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.32 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(59.9 mg, 0.38 mmol), RuPhos(14.7 mg, 0.03 mmol) 및 Cs_2CO_3 (309 mg, 0.95 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 혼합물을 물 중 0 내지 50% MeCN의 용리 구배로, 플래시 C18-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(42 mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.14 (2H, d), 2.52 (3H, s), 3.00 (2H, q), 3.17 (2H, d), 3.34 (3H, s), 3.42 - 3.55 (2H, m), 4.60 - 4.73 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.30 - 8.33 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.72 (1H, dd); m/z , MH^+ 439.

[0829]

실시예 36: 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



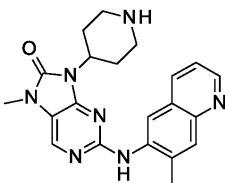
[0830]

[0831]

세슘 카르보네이트(271 mg, 0.83 mmol)를 1,4-디옥산(2 mL) 중 2-클로로-7-메틸-9-(옥세탄-3-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(100 mg, 0.42 mmol) 및 7-메틸퀴놀린-6-아민(65.7 mg, 0.42 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 질 소로 탈기시키고, Brettphos Pd G3(18.8 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 추가 5%의 Pd 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 2 당량의 세슘 카르보네이트 및 5%의 Pd 촉매를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 DCM(3 mL)으로 희석하고, 여과하고, DCM 중 0 내지 8% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(15 mg, 10%)을 황백색의 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.52 (3H, d), 3.33 (3H, s), 4.83 (2H, dd), 5.36 (2H, t), 5.49 (1H, qn), 7.39 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.71 (1H, dd); m/z MH^+ 363.

[0832]

실시예 37: 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



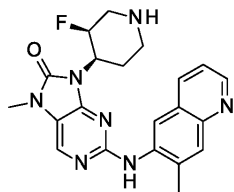
[0833]

[0834]

1,4-디옥산 중 4 M HCl(0.23 mL, 0.92 mmol)을 실온에서 메탄올(1 mL) 중 3차-부틸 4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피페리딘-1-카복실레이트(90 mg, 0.18 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔부를 5 g SCX 컬럼 상에 로딩하고, MeOH로 세척하고, 이후에 1 N NH_3 /MeOH로 용리하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, MeCN(2 mL)을 첨가하고, 진공 중에서 농축하여 표제 화합물(62 mg, 87%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.71 (2H, d), 2.45 (2H, dt), 2.53 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.10 (2H, d), 3.33 (3H, s), 4.27 (1H, ddd), 7.40 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.47 (2H, d), 8.72 (1H, dd); m/z MH^+

390.

[0835] 실시예 38: 9-((3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

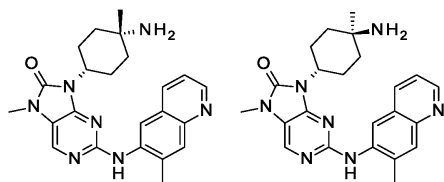


[0836]

[0837] 1,4-디옥산 중 4 M HCl(1.00 mL, 4.00 mmol)을 실온에서 메탄올(3 mL) 중 3차-부틸 (3*S*,4*R*)-3-플루오로-4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)피페리딘-1-카르복실레이트(85 mg, 0.17 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 메탄올(1.5 mL) 및 물(1 mL) 중 1 M 암모니아를 첨가하고, 얻어진 고형물을 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(50 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.77 (1H, d), 2.06 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (1H, d), 2.82 (1H, dd), 3.04 (1H, d), 3.20 (2H, d), 3.36 (3H, s), 4.35 - 4.5 (1H, m), 4.73 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.20 (2H, s), 8.47 (2H, d), 8.72 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 408.

[0838] 실시예 39: 9-((1*s*,4*s*)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온

[0839] 실시예 40: 9-((1*r*,4*r*)-4-아미노-4-메틸사이클로헥실)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8*H*-푸린-8-온



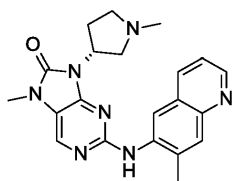
[0840]

[0841] 3세대 RuPhos 전촉매(84 mg, 0.10 mmol) 및 RuPhos(47.1 mg, 0.10 mmol)를 1,4-디옥산(5 mL) 중 3차-부틸 (4-(2-클로로-7-메틸-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)-1-메틸사이클로헥실)(400 mg, 1.01 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(240 mg, 1.52 mmol) 및 Cs₂CO₃(988 mg, 3.03 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하여 3차-부틸 (1-메틸-4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9*H*-푸린-9-일)사이클로헥실)카르바메이트를 황색 검으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 1,4-디옥산 중 4 M HCl(10 mL, 40 mmol)을 미정제 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이후에 물 중 0 내지 70% MeCN의 용리 구배로, 플래시 C18-플래시 크로마토그래피에 의해 직접적으로 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 실시예 39(48 mg, 11%)를 백색 고체로서, 그리고 실시예 40(46 mg, 11%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0842] 실시예 39: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1.03 (3H, s), 1.32 - 1.59 (6H, m), 2.49 (4H, s), 2.51 - 2.59 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.02 - 4.19 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 418.

[0843] 실시예 40: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) 0.61 (3H, s), 1.20 - 1.39 (2H, m), 1.39 - 1.59 (4H, m), 2.18 - 2.39 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98 - 4.16 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.15 (2H, d), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 418.

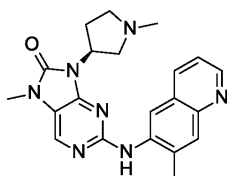
[0844] 실시예 41: (R)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0845]

[0846] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(138 mg, 0.65 mmol)를 실온에서 DCM(1 mL) 중 7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀린)아미노]-9-[(3R)-피롤리딘-3-일]푸린-8-온(122 mg, 0.32 mmol), 포름알데하이드(37% 수용액)(0.048 mL, 0.65 mmol) 및 아세트산(0.074 mL, 1.30 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 잔부를 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(32 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.07 - 2.18 (4H, m), 2.27 (1H, ddd), 2.41 (1H, q), 2.48 (3H, s), 2.59 - 2.7 (2H, m), 2.90 (1H, t), 3.32 (3H, s), 4.85 (1H, dtd), 7.41 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.17 - 8.22 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z $[\text{M-H}]^-$ 388.

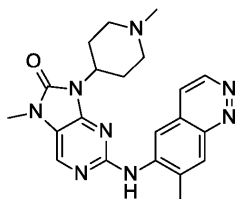
[0847] 실시예 42: (S)-7-메틸-9-(1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0848]

[0849] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(51.5 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 MeOH 중 포름알데하이드(물 중 37% 용액, 19.7 mg, 0.24 mmol)와 7-메틸-2-[(7-메틸-6-퀴놀린)아미노]-9-[(3S)-피롤리딘-3-일]푸린-8-온, HCl(50 mg, 0.12 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 추가 2 당량의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(51.5 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(20 mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 2.13 (4H, s), 2.22 - 2.31 (1H, m), 2.41 (1H, q), 2.48 - 2.49 (3H, m), 2.64 (2H, dq), 2.90 (1H, t), 3.32 (3H, s), 4.85 (1H, dtd), 7.41 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.19 (2H, d), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 390.

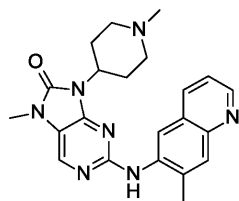
[0850] 실시예 43: 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0851]

[0852] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(60.8 mg, 0.29 mmol)를 실온에서 DCM(1 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸신놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(56 mg, 0.14 mmol), 포름알데하이드(37% 수용액)(0.021 mL, 0.29 mmol) 및 아세트산(0.033 mL, 0.57 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 3.5시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(22 mg, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.73 (2H, d), 2 - 2.08 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64 - 2.66 (3H, m), 2.72 (1H, d), 2.95 (2H, d), 3.37 (3H, s), 4.17 - 4.27 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.14 (1H, d); m/z MH^+ 405.

[0853] 실시예 44: 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0854]

[0855] 파라포름알데하이드(568 mg, 1.46 mmol)를 MeOH(6 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(568 mg, 1.46 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 나트륨 시아노트리하이드로보레이트(275 mg, 4.38 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이후에 반응 혼합물을 80℃에서 30분 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 (DCM 중 0.5% NH₃) 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하여 표제 화합물(390 mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.99 - 2.08 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60 - 2.74 (2H, m), 2.92 (2H, d), 3.34 (3H, s), 4.12 - 4.22 (1H, m), 7.34 - 7.42 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.28 - 8.30 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.70 - 8.72 (1H, m); m/z MH⁺ 404.

[0856] 형태 A

[0857] 최종 생성물인 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온을 XRPD 및 DSC에 의해 분석하였으며, 이는 결정질인 것으로 확인되었다. 물질의 샘플의 XRPD는 도 1에 도시된 바와 같은 회절 패턴을 생성하였다. 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온, 형태 A는 CuKα 방사선을 이용하여 측정된 경우 7.1° 또는 8.5° 의 2θ 값에서 적어도 하나의 피크를 특징으로 한다. XRPD의 10개의 가장 두드러진 피크는 표 B에 나타나 있다.

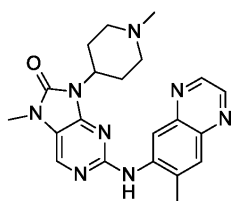
[0858] 표 B: 형태 A, 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온에 대한 10개의 가장 두드러진 XRPD 피크

각도 2-세타 (2θ)	강도 %
8.5	100.0
7.1	51.2
18.8	47.1
21.5	44.8
15.4	39.1
26.2	37.5
16.3	29.7
14.2	21.0
12.7	17.8
19.8	17.4

[0859]

[0860] 여기서, 2-세타 값은 +/- 0.2° 이다.

[0861] 실시예 45: 7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



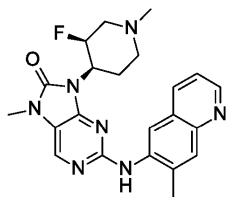
[0862]

[0863] RuPhos Pd G3(47.5 mg, 0.06 mmol) 및 RuPhos(26.5 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산(6 mL) 중 2-클로로-

7-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(80 mg, 0.28 mmol), 7-메틸퀴놀린-6-아민(54.2 mg, 0.34 mmol) 및 Cs₂CO₃(185 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하고, 잔부를 DCM 중 0 내지 10% MeOH의 용리 구배로, fcc에 의해 정제하고, 이후에 추가로 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(49 mg, 43%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.68 (2H, d), 1.97 (2H, t), 2.17 (3H, s), 2.52 - 2.63 (5H, m), 2.88 (2H, d), 3.34 (3H, s), 4.11 - 4.25 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.62 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (1H, d); *m/z* MH⁺ 405.

[0864]

실시예 46: 9-((3*S*,4*R*)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



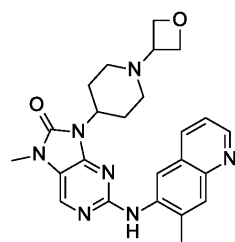
[0865]

[0866]

나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(118 mg, 0.55 mmol)를 실온에서 iPrOH(2 mL) 중 포름알데하이드(물 중 37% 용액, 90 mg, 1.11 mmol) 및 9-((3*S*,4*R*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(113 mg, 0.28 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. MeOH(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(59 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화수용액(2 mL)으로 켄칭시키고, EtOAc(2 x 2 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(1 mL)로 세척하고, 상 분리 필터지로 통과시키고, 진공 중에서 농축하였다. MeCN(3 mL)을 얻어진 고형물에 첨가하고, 고형물을 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(25 mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.03 - 1.11 (1H, m), 1.83 (1H, s), 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.89 (1H, s), 3.18 (1H, s), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.57 (1H, m), 4.25 - 4.41 (1H, m), 4.56 - 4.72 (1H, m), 4.85 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 422.

[0867]

실시예 47: 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

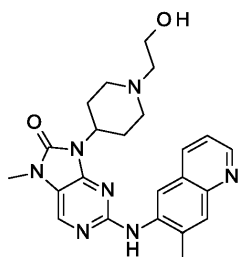


[0868]

[0869]

옥세탄-3-온(30.5 mg, 0.42 mmol)을 MeOH(5 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(150 mg, 0.39 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. NaBH₃CN(36.3 mg, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 물(125 mL)에 붓고, DCM(3 x 125 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 이후에 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(21 mg, 12%)을 백색 고체로서 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.91 - 2.08 (2H, d), 2.33 - 2.53 (2H, t), 2.56 (3H, d), 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.89 (2H, d), 3.33 (3H, s), 3.44 - 3.47 (1H, m), 4.22 - 4.23 (1H, m), 4.48 - 4.59 (2H, t), 4.61 - 4.62 (2H, t), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.52 - 8.54 (1H, m), 8.71 - 8.75 (2H, m); *m/z* MH⁺ 446.

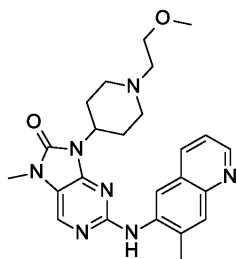
[0870] 실시예 48: 9-(1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0871]

[0872] 2-브로모에탄-1-올(52.9 mg, 0.42 mmol)을 iPrOH(3 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(150 mg, 0.39 mmol) 및 DIPEA(0.202 mL, 1.16 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(18 mg, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.81 - 1.85 (2H, m), 2.25 - 2.59 (2H, m), 2.59 - 2.65 (5H, m), 2.74 - 2.88 (2H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.73 (2H, t), 4.31 - 4.41 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.34 - 8.37 (1H, m), 8.67 - 8.69 (2H, m); m/z MH^+ 434.

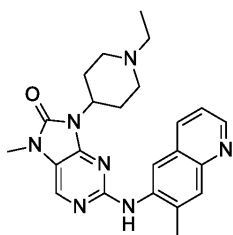
[0873] 실시예 49: 9-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0874]

[0875] 1-브로모-2-메톡시에탄(58.9 mg, 0.42 mmol)을 iPrOH(5 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(150 mg, 0.39 mmol) 및 DIPEA(0.202 mL, 1.16 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 분취용 HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 표제 화합물(26 mg, 15%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.69 (2H, d), 2.27 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, s), 2.92 (2H, s), 3.19 (2H, d), 3.21 - 3.63 (6H, m), 3.63 - 3.68 (2H, m), 4.40 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.96 (2H, d), 8.30 (1H, d), 8.76 - 8.78 (1H, m), 8.97 (1H, s); m/z MH^+ 448.

[0876] 실시예 50: 9-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온

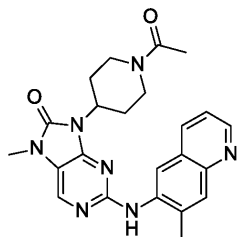


[0877]

[0878] 아세트알데하이드(18.7 mg, 0.42 mmol)를 MeOH(5 mL) 중 7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-9-(피페리딘-4-일)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(150 mg, 0.39 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaBH_3CN (36.9 mg, 0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이후에 물

(150 mL)에 붓고, DCM(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하고, 이후에 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물(49 mg, 31%)을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.22 (3H, s), 1.85 - 1.88 (2H, d), 2.15 (2H, s), 2.57 - 2.63 (5H, s), 2.91 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.46 (3H, s), 4.41 - 4.45 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.95 (2H, d), 8.35 - 8.37 (1H, m), 8.77 (1H, s), 9.01 (1H, s); m/z MH^+ 418.

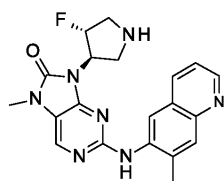
[0879] 실시예 51: 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0880]

[0881] 세슘 카르보네이트(3.09 g, 9.49 mmol)를 1,4-디옥산(15 mL) 중 9-(1-아세틸피페리딘-4-일)-2-클로로-7-메틸-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온(840 mg, 2.71 mmol) 및 7-메틸퀴놀린-6-아민 하이드로클로라이드(528 mg, 2.71 mmol)에 첨가하였다. Brettphos Pd G3(123 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시키고, 여과하고, DCM(10 mL)으로 세척하였다. 합한 여액을 진공 중에서 농축하고, 잔부를 DCM 중 0 내지 10% MeOH 용리액으로, fcc에 의해 정제하였다. 얻어진 오일을 MeCN(20 mL) 중에 취하고, 얻어진 현탁액을 환류 하에서 잠깐 가열하고, 이후에 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 분리하고, 소량의 MeCN으로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물(550 mg, 47.0%)을 옅은 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 1.81 (2H, t), 1.93 (3H, s), 2.21 - 2.32 (1H, m), 2.38 - 2.47 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.62 (1H, t), 3.15 (1H, t), 3.34 (3H, s), 3.94 (1H, d), 4.44 (1H, ddd), 4.57 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.74 (1H, dd); m/z MH^+ 432.

[0882] 실시예 52: 9-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온



[0883]

[0884] 1,4-디옥산 중 4 M HCl(11.40 mL, 45.59 mmol)을 실온에서 1,4-디옥산(50 mL) 중 3차-부틸 (3R,4R)-3-플루오로-4-(7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-8-옥소-7,8-디하이드로-9H-푸린-9-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 3.04 mmol)의 교반된 용액에 한 번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이후에 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 잔부를 DCM(200 mL)으로 희석하고, 이후에 MeOH 중 7 M NH_3 (10 mL)으로 염기화시켰다. 혼합물을 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 용리액으로서 물(0.1% NH_4HCO_3 을 함유함)과 MeCN의 점차 감소하는 극성 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)에 의해 정제하고, 이후에 MeCN으로 분쇄하여 표제 화합물의 하나의 배치를 수득하였다. 분쇄로부터의 액체를 분취용 HPLC(컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼 19x250 mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7 분 내에 25% B에서 35% B로; 254; 220 nm; Rt: 6.83분)에 의해 정제하여 추가 표제 화합물을 수득하였다. 2개의 배치를 합하여 표제 화합물(620 mg, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) 2.49 (3H, s), 2.80 - 3.02 (2H, m), 3.02 - 3.31 (2H, m), 3.34 (3H, s), 4.75 (1H, dt), 5.57 (1H, dd), 7.41

(1H, dd), 7.86 (1H, s), 8.12 - 8.25 (3H, m), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, dd), 하나의 NH는 누락됨; m/z MH⁺ 394.

[0885] 형태 A

[0886] 최종 생성물인 9-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온을 XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 결정질인 것으로 확인되었다. 물질의 샘플의 XRPD는 도 5에 도시된 바와 같은 회절 패턴을 생성하였다. 9-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온, 형태 A는 CuK α 방사선을 이용하여 측정된 경우 7.3° 또는 15.0°의 2 θ 값에서 적어도 하나의 피크를 특징으로 한다. XRPD의 10개의 가장 두드러진 피크는 표 C에 나타나 있다.

[0887] 표 C: 제1 값이 가장 큰 강도인 강도의 수준의 9-((3*R*,4*R*)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-7-메틸-2-((7-메틸퀴놀린-6-일)아미노)-7,9-디하이드로-8H-푸린-8-온인 형태 A에 대한 10개의 가장 두드러진 XRPD 피크

각도 2-세타 (2 θ)
7.3
15.0
14.6
26.5
12.2
26.0
17.0
15.9
27.3
10.8

[0888]

[0889] 여기서, 2-세타 값은 $\pm 0.2^\circ$ 이다.

[0890] 참고문헌

An J et al. DNA-PKs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. BMC Mol Biol 2010; 11: 18

Ashley AK. DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. DNA Repair 2014; 21: 131-139

Buisson R et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress during S phase. Molecular Cell 2015; 59: 1011-1024

Chan DW et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. Genes Dev 2002; 16: 2333-2338

Ciszewski WM et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. Breast Cancer Res Treat 2014; 143: 47-55

Deitlein F et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. Cancer Discovery 2014; 4: 592-605

[0891]

Douglas P et al. Identification of in vitro and in vivo phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. *Biochem J* 2002; 368: 243-251

Escribano-Diaz C. et al. A cell cycle dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013; 49: 872-883

Goodwin JF and Knudsen KE. Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139

Goodwin JF et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271

Hartlerode AJ and Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* 2009; 423: 157-168

Lin Y-F et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473

Medunjanin S et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628

Munck JM et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798

Neal JA and Meek K. Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? *Mutat Res* 2011; 711: 73-86

Riabinska A et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. *Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78

San Filippo J et al. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257

Smith GCM and Jackson SP. The DNA dependent protein kinase. *Genes and Development* 1999; 13: 916-934

Symington LS and Gautier J. Double strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271

Willmore E et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia *Blood* 2004; 103: 4659-4665

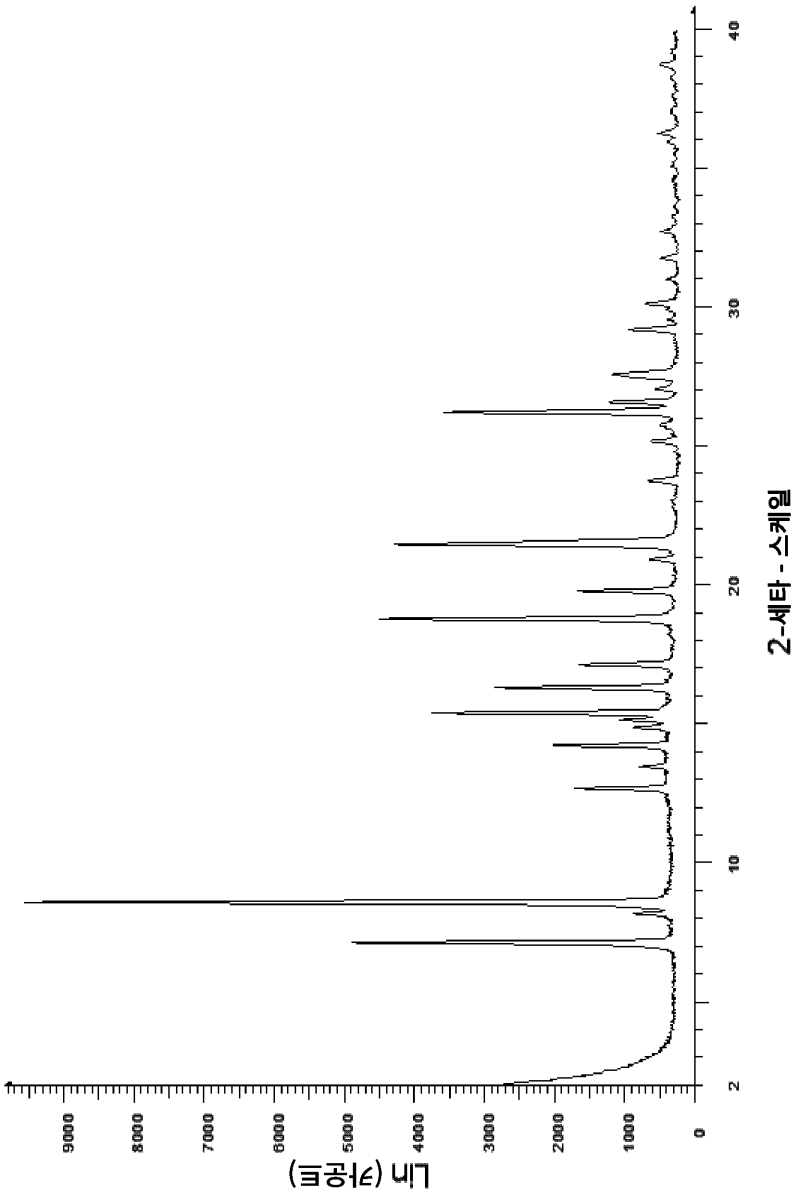
Yoo S and Dynan WS. Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4686

[0892]

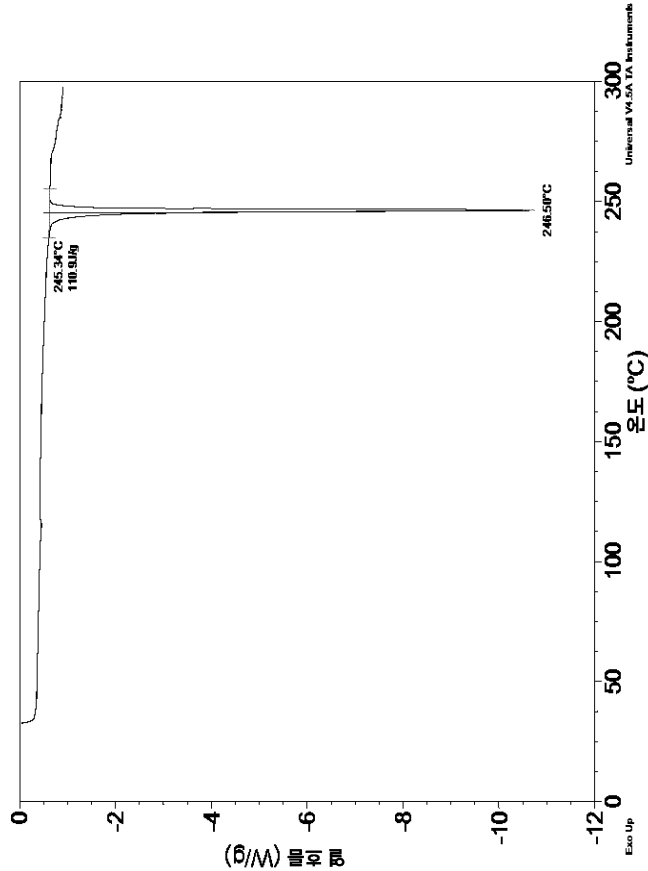
[0893]

도면

도면1

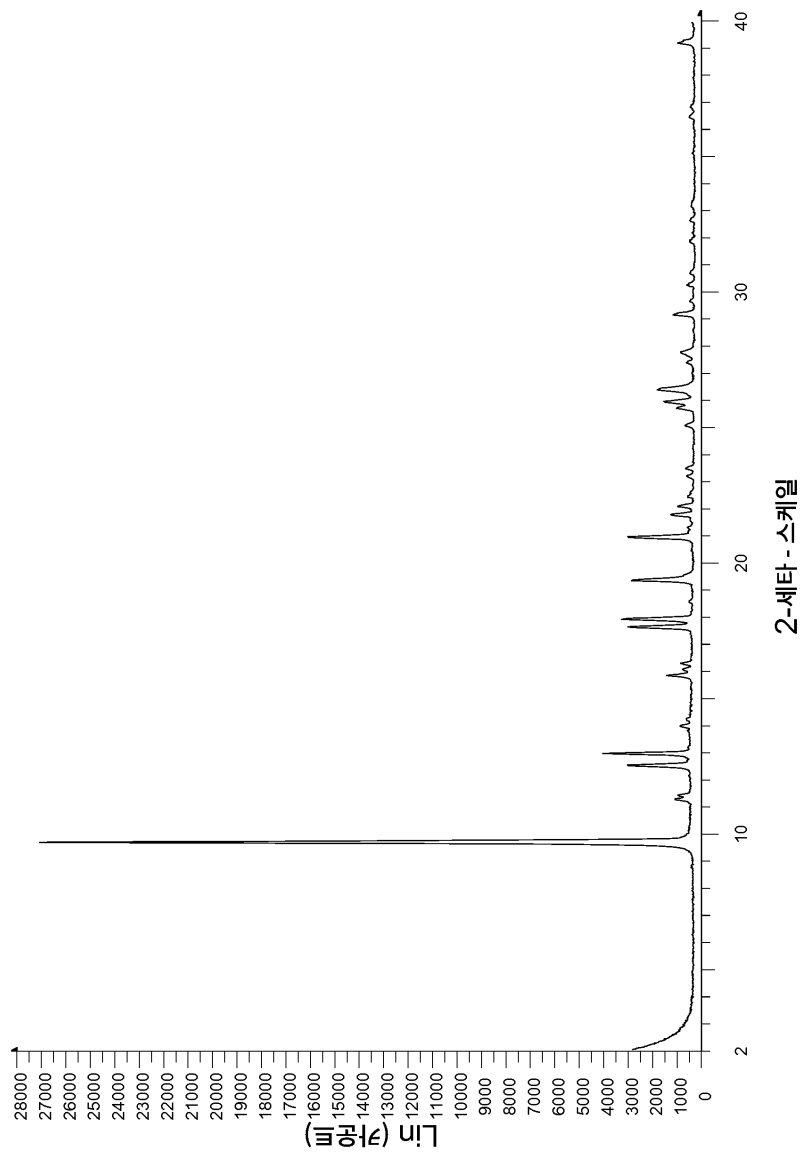


도면2



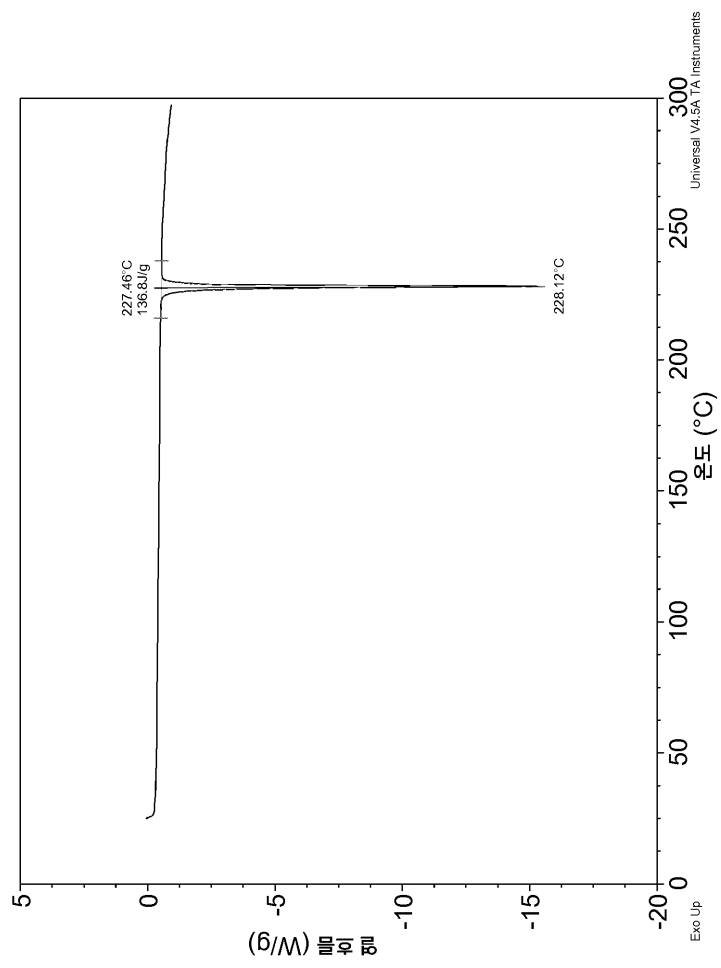
화합물 A 형태 A의 DSC 써모그램

도면3



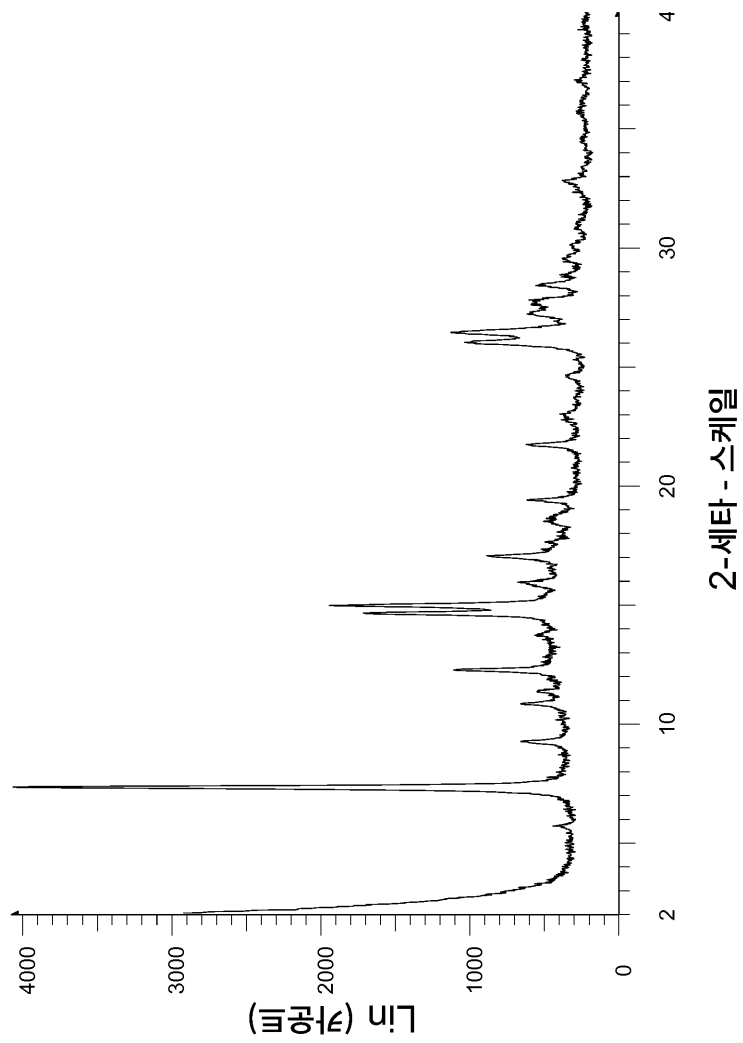
화합물 B 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴

도면4



화합물 B 형태 A의 DSC 써모그램

도면5



화합물 C 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴