



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0074788
(43) 공개일자 2018년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/416 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7016091
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월08일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년06월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/076932
- (87) 국제공개번호 WO 2017/080979
 국제공개일자 2017년05월18일
- (30) 우선권주장
 62/252,726 2015년11월09일 미국(US)
 62/401,351 2016년09월29일 미국(US)
- (71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스아이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
 워드, 리처드, 앤드류
 영국 씨비4 0더블유지 밀튼 로드 케임브리지 케임
 브리지 사이언스 파크 다윈 빌딩 아스트라제네카
 존스, 클리포드, 테이비드
 영국 에스케이10 4티지 체셔 매클즈필드 앤덜리
 파크 아스트라제네카 인텔렉처 프로퍼티 아스트라
 제네카 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장덕순, 류현경

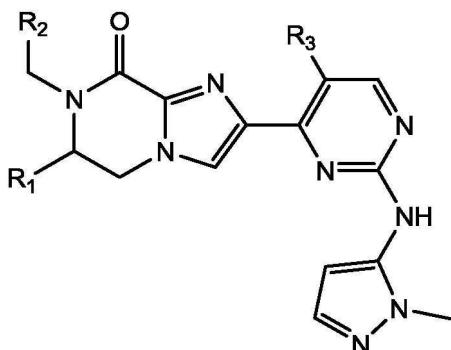
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 암의 치료에 유용한 디하이드로이미다조피라진 유도체

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(여기서, R^1 , R^2 및 R^3 은 본 명세서에서 상기에 정의된 의미 중 임의의 것을 가짐); 이의 제조 방법, 이것을 함유하는 약제학적 조성물 및 암의 치료에 있어서의 이의 용도.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 403/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

스왈로우, 스티븐

영국 에스케이10 2엔에이 채셔 매클즈필드 차터 웨

이 아스트라제네카

그라함, 마크, 앤드류

영국 에스케이10 2엔에이 채셔 매클즈필드 차터 웨

이 아스트라제네카

돕슨, 앤드류, 혼비

영국 에스케이10 2엔에이 채셔 매클즈필드 차터 웨
이 아스트라제네카

맥캐브, 제임스, 프란시스

영국 에스케이10 2엔에이 채셔 매클즈필드 차터 웨
이 아스트라제네카

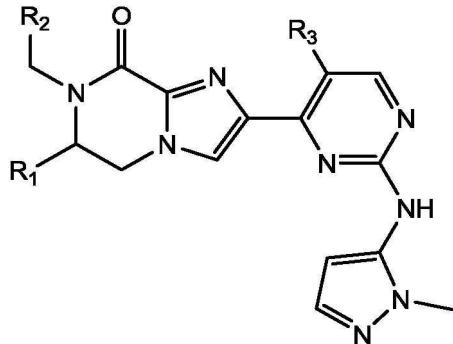
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물(adduct):

[화학식 I]



(상기 식에서,

R^1 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 C_{1-3} 알킬, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 C_{1-3} 알킬, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

R^3 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 클로로임).

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 3-클로로페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 3,4-디플루오로페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 3,5-디플루오로페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은 실시예 1 내지 실시예 41 중 어느 하나인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은

(S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

(S)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-

6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온; 또는

(S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 12

제1항에 있어서, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휠산 부가물인, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 13

제12항에 청구된 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휠산 부가물의 결정질 형태.

청구항 14

제1항에 있어서, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물인, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 15

제14항에 청구된 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물의 결정질 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서의 사용을 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, NSCLC, 췌장암 또는 결직장암의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물.

청구항 19

암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 예방 또는 치료를 위한 방법으로서,

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물 및 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물 및 또 다른 항종양제를 포함하는, 암의 치료에 사용하기에 적합한 병용물.

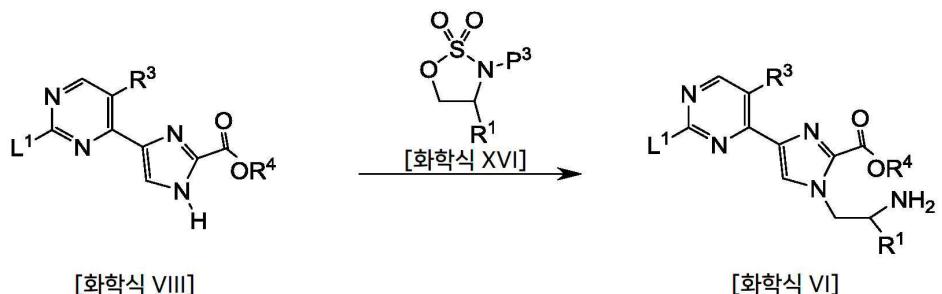
청구항 22

제21항에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 청구된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물 및 MEK 억제제, 예컨대 셀루메티닙(ARRY-142886)을 포함하는, 병용물.

청구항 23

화학식 VI의 화합물을 제조하기 위한 방법으로서,

- a) 상온 또는 승온 조건 하에서, 적합한 용매 중의 적합한 염기의 존재 하에서 화학식 VIII의 화합물을 화학식 XVI의 화합물과 반응시키는 단계;



(상기 식에서,

R^1 및 R^3 은 상기에서 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 것이고;

1은 이탈기 또는 이탈기에 대한 전구체이고;

P^3 을 보호기이고;

\mathbb{R}^4 는 액체 기억): 물

- b) 선택적으로, 적합한 용매 중의 수성 산의 조건 하에서 중간체 설팜산을 제거하는 단계; 및
 - c) 상온에서, 적합한 용매 중의 적합한 산의 존재 하에서 보호기 P^3 를 제거하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001]

본 발명은 ERK를 선택적으로 억제하고 항암 활성을 갖는 소정의 디하이드로이미다조피라진은 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 있어서의, 예를 들어 암의 예방 또는 치료에 있어서의 상기 디하이드로이미다조피라진은 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 디하이드로이미다조피라진은 유도체를 제조하는 데 관여하는 방법 및 중간 화합물, 그리고 상기 디하이드로이미다조피라진은 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0002]

단백질 키나제는 세포 생물학의 거의 모든 측면에서 핵심 조절 역할을 한다. 포유류 MAP 키나제는 원형질 막으로부터 핵으로의 세포 신호의 전달에 참여하는 세포질 단백질 세린/트레오닌 키나제로 이루어진다. 다수의 MAPK 신호전달 캐스케이드가 있으며, 각각은 하기 3 가지 성분으로 이루어진다: MAPK 키나제(MAP3K), MAPK 키나제(MAP2K) 및 MAPK. 활성화된 MAP 키나제는 다른 단백질 키나제, 단백질 포스파타제, 전사 인자 및 다른 기능성

단백질을 포함한 다수의 기질을 인산화한다. RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 캐스케이드는 세포 주기 진행, 세포 증식, 생존, 대사 및 전사의 조절에 참여한다.

[0003] ERK1 및 ERK2는 RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 캐스케이드에 참여하는 편재적으로 발현되는 MAPK 키나제이며, 이들 모두는 신호전달 특이성을 제공하는 특유의 N- 및 C-말단 연장부를 함유하며, 추가적으로, 추가의 기능적 특이성을 제공하는 키나제 도메인 내의 31-아미노산-잔기-삽입부를 함유한다. ERK1 및 ERK2는 유사분열촉진 자극 및 다른 자극에 의해 매우 다양한 세포 유형에서 활성화되어, RAS의 다수의 이소형(isoform)(HRAS, NRAS 및 KRAS)의 활성화를 가져온다. RAS의 활성화는 RAF 이소형(ARAF, BRAF 및 CRAF)의 동원 및 활성화, 그리고 MEK1 및 MEK2의 후속 활성화로 이어지는데, 이때 MEK1 및 MEK2는 ERK1 및 ERK2의 티로신 및 트레오닌의 인산화를 매개하는 이중-특이성 단백질 키나제이다. ERK1 및 ERK2는 다수의 확인된 세포질 기질 및 핵 기질을 갖는다(참고문헌[Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions; Growth Factors 2006, 24, 21-44]).

[0004] RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 캐스케이드는 뇌 손상, 암, 심장 비대, 당뇨병 및 염증을 포함한 다양한 질병에서 탈조절된다(deregulated). 암의 경우에 구체적으로 말하면, KRAS에서의 돌연변이가 퀘장암의 대략 58%, 결직장암의 33%, 그리고 담관암의 31%에서 발생되고, NRAS돌연변이가 흑색종의 18%에서 발생된다. RAS에서의 발암성 돌연변이는 다수의 종양에 걸쳐 상승된 ERK 활성을 가져온다. 게다가, BRAF 돌연변이는 흑색종의 대략 40 대지 60%, 갑상선암의 40%, 그리고 결직장암의 20%에서 발생된다(참고문헌[Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF; drug targets and predictive biomarkers; Journal of Pathology 2011, 223, 219-29]). 이들 관찰은 RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 캐스케이드가 넓은 범위의 인간 종양에 걸쳐 항암 요법을 위한 매력적인 경로임을 나타낸다.

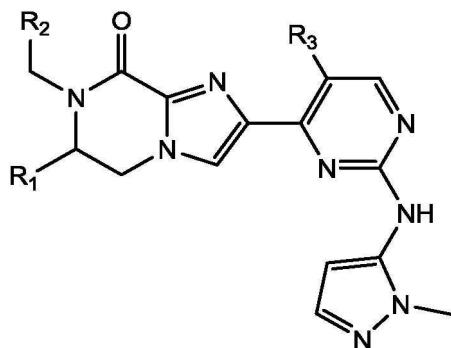
[0005] 본 발명자들은 동일한 신호전달 캐스케이드 상에서의 다른 키나제에 비하여 ERK의 억제에 대해 선택성을 갖는 일련의 화합물을 알아내었다.

[0006] ERK의 억제가 본 명세서에서 언급되는 경우, ERK1 및/또는 ERK2, 특히 ERK2의 억제를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

발명의 내용

[0007] 일 태양에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[화학식 I]



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] R¹은 수소, C₁₋₃ 알킬 또는 -CH₂OMe이고;

[0012] R²는 피리디닐이며, 피리디닐은 C₁₋₃ 알킬, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0013] R²는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 C₁₋₃ 알킬, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0014] R²는 폐닐이며, 폐닐은 할로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 -OCH₂F₂로 이루어진 군으로부터 독립

적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0015] R^3 은 수소, C_{1-3} 알킬 또는 클로로이다.

[0016] 일 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0017] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0018] 용어 "선택적으로 치환된"은 "치환 또는 비치환된"을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0019] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼 둘 모두를 지칭한다. 개별 알킬 기, 예컨대 "프로필"에 대한 언급은 단지 직쇄 형태에 대해서만 특정되고, 개별 분지쇄 알킬 기, 예컨대 '이소프로필'에 대한 언급은 분지쇄 형태에 대해서만 특정된다.

[0020] C_{1-3} 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필이다.

[0021] C_{1-4} 알킬의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 *tert*-부틸이 포함된다.

[0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다. 소정 구현예에서, 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 및 브로모를 지칭할 수 있다. 소정 구현예에서, 용어 "할로"는 플루오로 및 클로로를 지칭할 수 있다. 소정 구현예에서, 용어 "할로"는 플루오로를 지칭할 수 있다. 소정 구현예에서, 용어 "할로"는 클로로를 지칭할 수 있다. 소정 구현예에서, 용어 "할로"는 브로모를 지칭할 수 있다.

[0023] 일 태양에서, R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이다.

[0024] 일 태양에서, R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이다.

[0025] 일 태양에서, R^1 은 수소이다.

[0026] 일 태양에서, R^1 은 메틸이다.

[0027] 일 태양에서, R^1 은 $-CH_2OMe$ 이다.

[0028] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0029] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0030] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0031] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0032] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0033] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0034] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0035] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0036] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0037] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0038] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0039] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0040] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0041] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0042] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0043] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0044] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0045] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0046] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0047] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0048] 일 태양에서, R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0049] 일 태양에서, R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0050] 일 태양에서, R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0051] 일 태양에서, R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

[0052] 일 태양에서, R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택

적으로 치환되어 있다.

- [0053] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0054] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0055] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로 또는 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0056] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0057] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0058] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0059] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0060] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0061] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0062] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0063] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0064] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 클로로에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0065] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0066] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0067] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 메톡시에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0068] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 $-OCHF_2$ 에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0069] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.
- [0070] 일 태양에서, R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 클로로에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있다.

- [0071] 일 태양에서, R^2 는 6-메틸페리딘-2-일, 4-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일, 6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일, 2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일, 2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일, 6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-(디플루오로메톡시)페닐, 3-(디플루오로메틸)페닐, 3-메톡시페닐 또는 4-플루오로-3-메톡시페닐이다.
- [0072] 일 태양에서, R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐이다.
- [0073] 일 태양에서, R^2 는 6-메틸페리딘-2-일이다.
- [0074] 일 태양에서, R^2 는 4-(디플루오로메틸)페리딘-2-일이다.
- [0075] 일 태양에서, R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일이다.
- [0076] 일 태양에서, R^2 는 4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일이다.
- [0077] 일 태양에서, R^2 는 6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일이다.
- [0078] 일 태양에서, R^2 는 2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일이다.
- [0079] 일 태양에서, R^2 는 2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일이다.
- [0080] 일 태양에서, R^2 는 6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일이다.
- [0081] 일 태양에서, R^2 는 3-클로로페닐이다.
- [0082] 일 태양에서, R^2 는 3,4-디플루오로페닐이다.
- [0083] 일 태양에서, R^2 는 3,5-디플루오로페닐이다.
- [0084] 일 태양에서, R^2 는 3-클로로-4-플루오로페닐이다.
- [0085] 일 태양에서, R^2 는 3-(디플루오로메톡시)페닐이다.
- [0086] 일 태양에서, R^2 는 3-(디플루오로메틸)페닐이다.
- [0087] 일 태양에서, R^2 는 3-메톡시페닐이다.
- [0088] 일 태양에서, R^2 는 4-플루오로-3-메톡시페닐이다.
- [0089] 일 태양에서, R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로이다.
- [0090] 일 태양에서, R^3 은 수소 또는 메틸이다.
- [0091] 일 태양에서, R^3 은 수소이다.
- [0092] 일 태양에서, R^3 은 메틸이다.
- [0093] 일 태양에서, R^3 은 클로로이다.
- [0094] 추가의 태양에서,
- [0095] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-\text{CH}_2\text{OMe}^\circ$ 이고;
- [0096] R^2 는 페리디닐이며, 페리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0097] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0098] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0099] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0100] 추가의 태양에서,

[0101] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

[0102] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0103] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0104] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0105] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0106] 추가의 태양에서,

[0107] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

[0108] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0109] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0110] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0111] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0112] 추가의 태양에서,

[0113] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;

[0114] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0115] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;

[0116] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

- [0117] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0118] 추가의 태양에서,
- [0119] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0120] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;
- [0121] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;
- [0122] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCH_2F$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0123] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0124] 추가의 태양에서,
- [0125] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0126] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있거나;
- [0127] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0128] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0129] 추가의 태양에서,
- [0130] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0131] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0132] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0133] 추가의 태양에서,
- [0134] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0135] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0136] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0137] 추가의 태양에서,
- [0138] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0139] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 디플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0140] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0141] 추가의 태양에서,

- [0142] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0143] R^2 는 피리디닐이며, 피리디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0144] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0145] 추가의 태양에서,
- [0146] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0147] R^2 는 피리미디닐이며, 피리미디닐은 트리플루오로메틸에 의해 1 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0148] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0149] 추가의 태양에서,
- [0150] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0151] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0152] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0153] 추가의 태양에서,
- [0154] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0155] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시 및 $-OCHF_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0156] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0157] 추가의 태양에서,
- [0158] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0159] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로, 디플루오로메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0160] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0161] 추가의 태양에서,
- [0162] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0163] R^2 는 폐닐이며, 폐닐은 플루오로, 클로로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;
- [0164] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0165] 추가의 태양에서,

[0166] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0167] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로, 클로로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0168] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0169] 추가의 태양에서,

[0170] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0171] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0172] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0173] 추가의 태양에서,

[0174] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0175] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0176] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0177] 추가의 태양에서,

[0178] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0179] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0180] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0181] 추가의 태양에서,

[0182] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0183] R^2 는 페닐이며, 페닐은 플루오로 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체에 의해 2 개의 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되어 있고;

[0184] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0185] 추가의 태양에서,

[0186] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;

[0187] R^2 는 6-메틸페리딘-2-일, 4-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일, 6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일, 2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일, 2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일, 6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-(디플루오로메톡시)페닐, 3-(디플루오로메틸)페닐, 3-메톡시페닐 또는 4-플루오로-3-메톡시페닐이고;

[0188] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

- [0189] 추가의 태양에서,
- [0190] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0191] R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐이고;
- [0192] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0193] 추가의 태양에서,
- [0194] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0195] R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일, 3-클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐이고;
- [0196] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0197] 추가의 태양에서,
- [0198] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0199] R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일이고;
- [0200] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0201] 추가의 태양에서,
- [0202] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0203] R^2 는 3-클로로페닐이고;
- [0204] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0205] 추가의 태양에서,
- [0206] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0207] R^2 는 3,4-디플루오로페닐이고;
- [0208] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0209] 추가의 태양에서,
- [0210] R^1 은 수소, 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0211] R^2 는 3,5-디플루오로페닐이고;
- [0212] R^3 은 수소, 메틸 또는 클로로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0213] 추가의 태양에서,
- [0214] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe^{\circ}$ 이고;
- [0215] R^2 는 6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일이고;
- [0216] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0217] 추가의 태양에서,

- [0218] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;
- [0219] R^2 는 3-클로로페닐이고;
- [0220] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0221] 추가의 태양에서,
- [0222] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;
- [0223] R^2 는 3,4-디플루오로페닐이고;
- [0224] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0225] 추가의 태양에서,
- [0226] R^1 은 메틸 또는 $-CH_2OMe$ 이고;
- [0227] R^2 는 3,5-디플루오로페닐이고;
- [0228] R^3 은 수소 또는 메틸인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0229] 추가의 태양에서, 구체적인 실시예 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 임의의 하나 이상이 제공된다. 추가의 태양에서, 본 명세서에 기재된 구체적인 실시예 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되며, 실시예 중 임의의 하나 이상은 제외된다. 추가의 태양에서, 하기로부터 선택되는 화합물이 제공된다:
- [0230] 2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0231] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0232] (S)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0233] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0234] 2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0235] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0236] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0237] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0238] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0239] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0240] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0241] 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이

미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0242] 7-(3-클로로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0243] 7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0244] 7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0245] (R)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0246] (R)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0247] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0248] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0249] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0250] (S)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0251] (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0252] (S)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0253] (S)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0254] (S)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0255] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0256] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0257] (S)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0258] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0259] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0260] (S)-7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0261] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0262] 7-(3,4-디플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조

[1,2-a] 피라진-8(5H)-온;

[0263] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0264] (R)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0265] (R)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0266] (R)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0267] (R)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0268] (R)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 및

[0269] (R)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0270] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0271] 추가의 태양에서, 하기로부터 선택되는 화합물이 제공된다:

[0272] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휘산 부가물; 및

[0273] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물.

[0274] 추가의 태양에서, 하기로부터 선택되는 화합물이 제공된다:

[0275] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0276] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0277] (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 및

[0278] (S)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0279] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0280] 추가의 태양에서, (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0281] 추가의 태양에서, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0282] 추가의 태양에서, (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0283] 추가의 태양에서, (S)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

- [0284] 추가의 태양에서, 실시예 18의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가물이 제공된다.
- [0285] 일부 화학식 I의 화합물은 키랄 중심을 가지며, 그러한 화학식 I의 화합물은, 추가적으로, 임의의 상대 비율로 화학식 I의 화합물의 나머지 다른 2 가지 가능한 거울상 이성질체 중 하나 이상의 존재 하에서 또는 부재 하에서, 제조, 단리 및/또는 공급될 수 있음이 인식될 것이다. 거울상 이성질체적으로 부화된(enantioenriched)/거울상 이성질체적으로 순수한(enantiopure) 화합물의 제조는 당업계에 잘 알려진 유기 화학의 표준 기법에 의해, 예를 들어 합성 동안 적절한 거울상 이성질체적으로 부화된 또는 거울상 이성질체적으로 순수한 촉매를 사용하여 거울상 이성질체적으로 부화된 또는 거울상 이성질체적으로 순수한 출발 재료로부터의 합성에 의해, 그리고/또는, 예를 들어 키랄 크로마토그래피를 통해 입체이성질체의 라세미 또는 부분 부화된 혼합물의 분할에 의해 수행될 수 있다.
- [0286] 제약 관련 사용의 경우, 대량의 다른 입체이성질체 형태가 존재하지 않는 상태로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0287] 따라서, 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 선택적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 다른 입체이성질체 형태 중 하나 이상과 함께 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 90% 이상의 거울상 이성질체 과잉률(%ee)로 조성물 내에 존재한다.
- [0288] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 95% 이상이다.
- [0289] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 98% 이상이다.
- [0290] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 99% 이상이다.
- [0291] 추가의 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0292] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하며, 선택적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 다른 입체이성질체 형태 중 하나 이상을 추가로 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 90% 이상의 거울상 이성질체 과잉률(%ee)로 조성물 내에 존재한다.
- [0293] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 95% 이상이다.
- [0294] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 98% 이상이다.
- [0295] 추가의 구현예에서, 상기 언급된 조성물에서의 %ee는 99% 이상이다.
- [0296] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 비정질 형태, 결정질 형태, 또는 반결정질 형태로 제조, 사용 또는 공급될 수 있고, 임의의 주어진 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 수화된 형태(예를 들어, 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물 또는 다른 화학량론의 수화물) 및/또는 용매화된 형태를 포함한 하나 초과의 결정질/다형 형태로 형성될 수 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 임의의 그리고 모든 그러한 고체 형태를 포함함이 이해되어야 한다.
- [0297] 추가의 구현예에서, 하기 '실시예' 섹션에 기재된 방법에 의해 수득 가능한 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0298] 본 발명은 본 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함하고자 한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다.
- [0299] 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 산 부가 염이다.
- [0300] 화학식 I의 화합물의 추가의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 인간 또는 동물 신체에 대한 화학식 I의 화합물의 투여 후에 상기 인간 또는 동물 신체 내에서 형성되는 염이다.
- [0301] 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 또한, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 산-부가 염, 예를 들어 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산 또는 트리플루오로아세트산에 의한 산-부가 염일 수 있다. 화학식 I의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 산, 예컨대 하기 중 하나의 산에 의한 산-부가 염일 수 있다: 아세트산, 아디프산, 벤젠 살론산, 벤조산, 신남산, 시트르산, D,L-락트산, 에탄 디설판산, 에탄 살론산,

푸마르산, L-타르타르산, 말레산, 말산, 말론산, 메탄 설폰산, 나파디실산(napadisyllic acid), 인산, 사카린, 석신산 또는 틀루엔 설폰산(예컨대, *p*-틀루엔설폰산). 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 태양을 형성함이 이해되어야 한다.

[0302] 화학식 I의 화합물은 공결정(co-crystal) 고체 형태로 제조될 수 있다. 오해를 피하기 위하여, 공결정은 화학식 I의 화합물과 적어도 하나의 다른 분자 및/또는 이온 화합물(본 명세서에서 코포머(co-former)로 지칭됨)이 대체로 화학량론비로 구성된 결정질 단일상 재료인 고체를 지칭하며, 이것은 용매화물이나 단순 염은 아니다. 일반적으로 말하면, 화학식 I의 화합물 및 이의 코포머의 $\Delta pK_a(pK_a(\text{염기}) - pK_a(\text{산}))$ 가 1 초과인 경우, 실질적인 양성자 전달이 일어나서, 그 결과 이온화가 일어나고 공결정과 반대되는 것으로서의 염의 잠재적 형성이 일어날 것이다. 한편, 화학식 I의 화합물 및 이의 코포머의 $\Delta pK_a(pK_a(\text{염기}) - pK_a(\text{산}))$ 가 1 미만인 경우, 실질적인 양성자 전달보다 더 적게 일어날 것이다. 이러한 기준이 만족되면, 화합물-코포머 실체는 공결정으로 분류되어야 한다. 공결정에서, 화합물과 코포머 분자는 수소 결합에 의해 그리고 가능하게는 다른 비공유 상호작용에 의해 상호작용한다. 공결정은 그 자체가, 수화물을 포함한 용매화물을 형성할 수 있음을 알 수 있다.

[0303] 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 공결정은, 예를 들어 아디프산 또는 푸마르산 공결정일 수 있다. 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 공결정은 본 발명의 또 다른 태양을 형성함이 이해되어야 한다.

[0304] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 용어 "부가물"은 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 공결정 둘 모두를 포함함이 이해되어야 한다. 당업자는 전술된 바와 같이 화합물과 이의 코포머의 pK_a 의 차이에 기초하여 염 또는 공결정 어느 것이 형성될지 여부를 결정할 수 있을 것이다. 일 태양에서, 부가물은 염이다. 또 다른 태양에서, 부가물은 공결정이다.

[0305] 일반적으로, 본 명세서에서 임의의 구현예 또는 태양에서의 "화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염" (또는 실시예 중 하나 이상)에 대한 언급은, 그 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 약제학적으로 허용되는 공결정으로서 제시된 또는 더 일반적으로는 (약제학적으로 허용되는) 부가물로 기재된 화학식 I의 화합물(또는 각각 실시예 중 임의의 하나 이상)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0306] 용어 "화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 공결정"은 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 반대 이온(코포머) 사이에 형성된 공결정을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 유사하게, 용어 "화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 부가물"은 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 반대이온(코포머) 사이에 형성된 부가물(염 또는 공결정)을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0307] 본 명세서에서 형태 1로서 지칭되는 (*R*)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온 에탄설폰산 부가물은 CuK α 방사선을 사용하여 측정된 하기 2 Θ 값 중 적어도 하나를 제공하는 것을 특징으로 한다: 23.3 및 16.7.

[0308] (*R*)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온 에탄설폰산 부가물, 형태 1은, 실질적으로 도 1에 나타낸 것과 같은, X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 것을 특징으로 한다. 10 개의 X-선 분말 회절 피크가 표 1에 나타나 있다:

표 1

(*R*)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온 에탄설폰산 부가물, 형태 1에 대한 10 개의 X-선 분말 회절 피크

각도 2-세타 (2 Θ)	세기 %
23.3	100
16.7	72
21.6	67
13.6	67
7.3	47
19.6	37
25.8	33
28.1	32
14.5	25

- [0310] 본 발명에 따르면, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물의 결정질 형태가 제공된다.
- [0311] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 23.3° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0312] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 16.7° 에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0313] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 23.3° 및 16.7° 에서 적어도 2개의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0314] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 23.3° , 16.7° , 21.6° , 13.6° , 7.3° , 19.6° , 25.8° , 28.1° , 14.5° , 11.0° 에서 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0315] 본 발명에 따르면, 도 1에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0316] 본 발명에 따르면, 2-세타 = $23.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0317] 본 발명에 따르면, 2-세타 = $16.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0318] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 23.3° 및 16.7° (여기서, 상기 값들은 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타일 수 있음)에서 적어도 2개의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0319] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 23.3° , 16.7° , 21.6° , 13.6° , 7.3° , 19.6° , 25.8° , 28.1° , 14.5° , 11.0° (여기서, 상기 값들은 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타일 수 있음)에서 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1이 제공된다.
- [0320] (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1의 DSC 분석은 개시가 203.8°C 이고 204.6°C 에서 피크를 갖는 용융 흡열을 보여준다(도 2).
- [0321] 따라서, 분석은
 (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1은 용융 개시가 약 203.8°C 이고 약 204.6°C 에서 피크를 갖는 고융점 고체임을 보여준다.
- [0322] 본 명세서에서 형태 1로서 지정되는 (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물은 CuK α 방사선을 사용하여 측정된 하기 2θ 값 중 적어도 하나를 제공하는 것을 특징으로 한다: 8.6 및 9.8.
- [0323] (R) -7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-

6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1은, 실질적으로 도 3에 나타낸 것과 같은, X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 것을 특징으로 한다. 10 개의 X-선 분말 회절 피크가 표 2에 나타나 있다:

표 2

[0324] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1에 대한 10 개의 X-선 분말 회절 피크

각도 2-세타 (2θ)	세기 %
8.6	100
9.8	58
17.8	18
6.3	13
10.3	13
25.8	12
19.1	11
22.8	11
25.1	11
13.2	11

[0325] 본 발명에 따르면, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물의 결정질 형태가 제공된다.

[0326] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 8.6°에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태,

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0327] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 9.8°에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태,

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0328] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 8.6° 및 9.8°에서 적어도 2 개의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0329] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 약 8.6, 9.8, 17.8, 6.3, 10.3, 25.8, 19.1, 22.8, 25.1, 13.2°에서 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0330] 본 발명에 따르면, 도 3에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0331] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 8.6° ± 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0332] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 9.8° ± 0.2° 2-세타에서 적어도 하나의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0333] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 8.6° 및 9.8° (여기서, 상기 값들은 ± 0.2° 2-세타일 수 있음)에서 적어도 2 개의 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-

(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0334] 본 발명에 따르면, 2-세타 = 8.6, 9.8, 17.8, 6.3, 10.3, 25.8, 19.1, 22.8, 25.1, 13.2° (여기서, 상기 값들은 ± 0.2° 2-세타일 수 있음)에서 특정 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1이 제공된다.

[0335] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1의 DSC 분석은 개시가 185.4°C이고 186.2°C에서 피크를 갖는 용융 흡열을 보여준다(도 4).

[0336] 따라서, 분석은
DSC
(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1은 개시점이 185.4°C이고 186.2°C에서 피크를 갖는 고용점 고체임을 보여준다.

[0337] 본 발명이 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1의 결정질 형태, 및/또는 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1의 결정질 형태에 관한 것이라고 언급되는 경우, 결정도는 편의상 약 60% 초과, 더 편의상 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과, 그리고 더 바람직하게는 약 95% 초과이다. 가장 바람직하게는, 결정도는 약 98% 초과이다.

[0338] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1은 도 1에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하고, 표 1에 나타낸 10 개(각도 2-세타 값)를 갖는다. (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1은 도 3에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하고, 표 2에 나타낸 10 개(각도 2-세타 값)를 갖는다. X-선 분말 회절 패턴의 2-세타 값은 기계마다 또는 샘플마다 약간 변동될 수 있으며, 따라서 제시된 값은 절대적인 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 이해될 것이다.

[0339] 측정 조건(예컨대, 사용된 장비 또는 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오차를 갖는 X-선 분말 회절 패턴이 획득될 수 있는 것으로 알려져 있다. 상세하게는, X-선 분말 회절 패턴의 세기는 측정 조건에 따라 변동될 수 있는 것으로 일반적으로 알려져 있다. 본 발명의 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휤산 부가물, 형태 1은 도 1에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 결정으로 제한되지 않고, 도 1에 나타낸 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정이 본 발명의 범주 내에 속함이 이해되어야 한다. 게다가, 본 발명의 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1은 도 3에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴과 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 결정으로 제한되지 않고, 도 3에 나타낸 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정이 본 발명의 범주 내에 속함이 이해되어야 한다. X-선 분말 회절의 당업자는 X-선 분말 회절 패턴의 실질적인 동일성을 판단할 수 있다.

[0340] X-선 분말 회절의 당업자는 피크의 상대 세기가, 예를 들어 단일이 아닌 종횡비 및 크기가 30 마이크로미터 초과인 알갱이(grain)에 의해 영향을 받을 수 있음을 이해할 것인데, 이들은 샘플의 분석에 영향을 줄 수 있는 것들이다. 당업자는 또한 반사 위치가, 샘플이 회절계에 놓여지는 정확한 높이 및 회절계의 제로 보정에 의해 영향을 받을 수 있음을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평면성이 또한 미소한 효과를 가질 수 있다. 따라서, 제시된 회절 패턴 데이터는 절대적인 값으로 취해져서는 안 된다. (문헌[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996]; 문헌[Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London]; 문헌[Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures]).

[0341] 일반적으로, X-선 분말 회절분석도에서의 회절각의 측정 오차는 대략 ± 0.2° 2-세타이며, 그러한 측정 오차

정도는 도 1에서의 X-선 분말 회절 패턴을 고려할 때 그리고 표 1을 읽을 때 감안해야 한다. 더욱이, 세기는 실험 조건 및 샘플 제조(바람직한 배향)에 따라 변동될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0342] 본 명세서에 개시된 것들과 실질적으로 동일한 XRPD 회절분석도 또는 DSC 온도기록도를 제공하는 임의의 결정 형태는 본 발명의 범주 내에 속한다. 당업자는 회절분석도, 스펙트럼 및 온도기록도의 실질적인 세기를 결정하는 능력을 가질 것이다.

[0343] XRPD 및 DSC 방법 조건은 본 명세서에서 실시예에 설명되어 있다.

[0344] 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물이 또한 본 발명의 태양을 형성함이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 전구약물의 형태로 투여될 수 있는데, 전구약물은 인간 또는 동물 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 화합물이다. 전구약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물이 특성-개질 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유하는 경우, 전구약물이 형성될 수 있다. 전구약물의 예에는 화학식 I의 화합물 내의 카르복시 기에서 형성될 수 있는 생체내(*in-vivo*) 절단가능한 에스테르 또는 아미드 유도체가 포함된다.

[0345] 따라서, 본 발명의 일 태양은 유기 합성에 의해 이용가능하게 되는 경우의 그리고 그의 전구약물의 절단에 의해 인간 또는 동물 체내에서 이용가능하게 되는 경우의 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 수단에 의해 생성되는 화학식 I의 화합물 및 또한 인간 또는 동물 체내에서 전구체화합물의 대사에 의해 생성되는 그러한 화합물을 포함하며, 즉 화학식 I의 화합물은 합성에 의해 생성된 화합물 또는 대사에 의해 생성된 화합물일 수 있다.

[0346] 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이 그리고 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[0347] 전구약물의 다양한 형태가, 예를 들어 하기 문헌에 기재되어 있다:-

[0348] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

[0349] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0350] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0351] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0352] e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0353] f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0354] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; 및

[0355] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0356] 카르복시 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어 이의 생체내 절단가능한 에스테르이다. 카르복시 기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체내 절단가능한 에스테르는, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 에스테르이며, 이는 인간 또는 동물 체내에서 절단되어 모체 산(parent acid)을 생성한다. 카르복시 기에 적합한 약제학적으로 허용되는 에스테르는 (1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸, (1-6C)알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, (1-6C)알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, (3-8C)사이클로알킬카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 사이클로펜틸카르보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 (1-6C)알콕시카르보닐옥시-(1-6C)알킬 에스테르, 예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

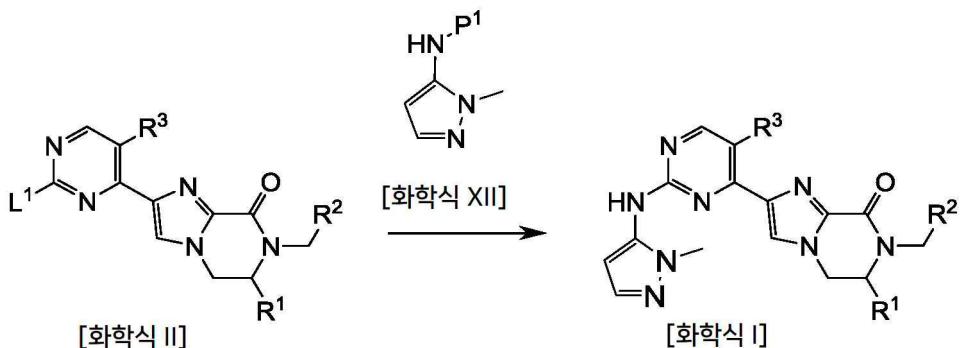
[0357] 카르복시 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 전구약물은, 예를 들어 생체내 절단가능한 아미드, 예컨대 *N*-C₁₋₆알킬 및 *N,N*-디-(C₁₋₆알킬)아미드, 예컨대 *N*-메틸, *N*-에틸, *N*-프로필, *N,N*-디메틸, *N*-에틸-*N*-메틸 또는 *N,N*-디에틸아미드이다.

[0358] 화학식 I의 화합물의 생체내 효과는 화학식 I의 화합물의 투여 후에 인간 또는 동물 체내에서 형성되는 하나 이

상의 대사물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체내 효과는 또한 전구체 화합물(전구약물)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.

오해를 피하기 위하여, 본 명세서에서 기가 "상기 정의된" 또는 "본 명세서에 정의된"으로 규정되어 있는 경우, 상기 기는 우선적으로 여겨지고 가장 폭넓은 정의뿐만 아니라 그 기에 대한 각각의 그리고 모든 대안적인 정의를 포함함이 이해되어야 한다.

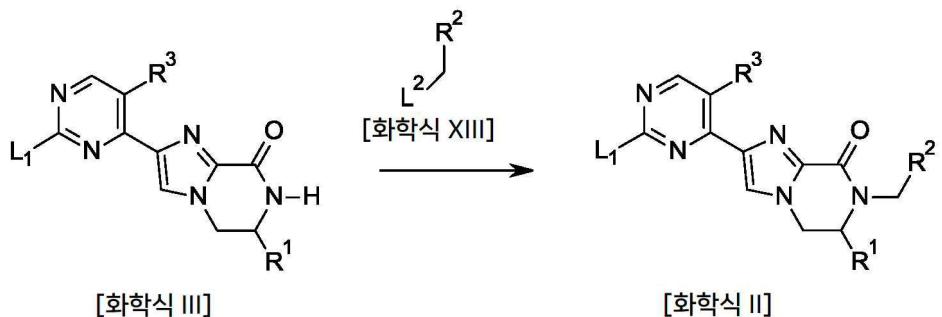
본 발명의 또 다른 태양은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다. 적합한 방법이 하기의 대표적인 방법 변형에 의해 예시되어 있는데, 여기서는 달리 기재되지 않는 한, R^1 내지 R^3 은 상기 정의된 의미들 중 임의의 것을 갖는다. 필요한 출발 재료는 유기 화학의 표준 절차에 의해 수득될 수 있거나 구매 가능하다. 그러한 출발 재료의 제조는 하기의 대표적인 공정 변형 및 첨부된 실시예와 함께 설명된다. 대안적으로, 필요한 출발 재료는 유기 화학자의 통상적인 기술 내에 있는 예시된 것들과 유사한 절차에 의해 수득 가능하다.



화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물(여기서, L^1 은 적합한 이탈기(예컨대, 할로겐, 또는 $-SO_2Me$ 등)임)로부터, 적합한 용매(예컨대, N,N -디메틸포름아미드 또는 N,N -디메틸아세트아미드) 중에서 적합한 염기(예컨대, NaH , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 또는 K_2CO_3)를 사용하여, 또는 (가열에 의해 또는 마이크로파 조사에 의해 달성되는 것과 같은) 상온 또는 승온 조건 하에서, 적합한 용매(예컨대, 디옥산) 중에서 적합한 염기(예를 들어, Cs_2CO_3)를 사용하여 적합한 Pd 촉매 및 포스핀 리간드의 존재 하에서, 화학식 XII의 화합물(여기서, P^1 은 수소임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물(여기서, L^1 은 적합한 이탈기(예컨대, 할로, 또는 $-SO_2Me$ 등)임)로부터, 적합한 용매(예컨대, N,N -디메틸포름아미드 또는 N,N -디메틸아세트아미드) 중에서 적합한 염기(예컨대, NaH , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 또는 K_2CO_3)를 사용하여, 또는 (가열에 의해 또는 마이크로파 조사에 의해 달성되는 것과 같은) 승온 조건 하에서, 적합한 용매(예컨대, 디옥산) 중에서 적합한 염기(예를 들어, Cs_2CO_3)를 사용하여 적합한 Pd 촉매 및 포스핀 리간드의 존재 하에서, 화학식 XII의 화합물(여기서, P^1 은 수소 이외의 적합한 기(예컨대, 포르밀 또는 트리플루오로아세트아미드)임)과의 반응을 수행한 후, 적합한 용매 및 물 중에서 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨의 존재 하에서 보호기 P^1 을 제거함으로써 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 당업계에 잘 알려진 조건을 사용하여 또 다른 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있음이 이해될 것이다.

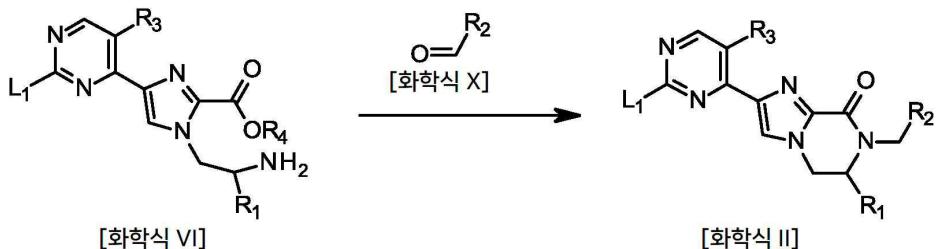
[0364] 화학식 XII의 화합물은 구매 가능하거나 당업계에 잘 알려져 있다.



[0365]

[0366] 화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물(여기서, L^1 은 적합한 이탈기(예컨대, Cl 또는 $-SO_2Me$)임)로부터, 적합한 염기(예컨대, 수산화나트륨 또는 K_2CO_3) 및 적합한 용매(예컨대, N,N -디메틸포름아미드)의 존재 하에서, 화학식 XIII의 화합물(여기서, L^2 은 적합한 이탈기(예컨대, 할로겐, 또는 $-OSO_2Me$, $-Tos$ 등)임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

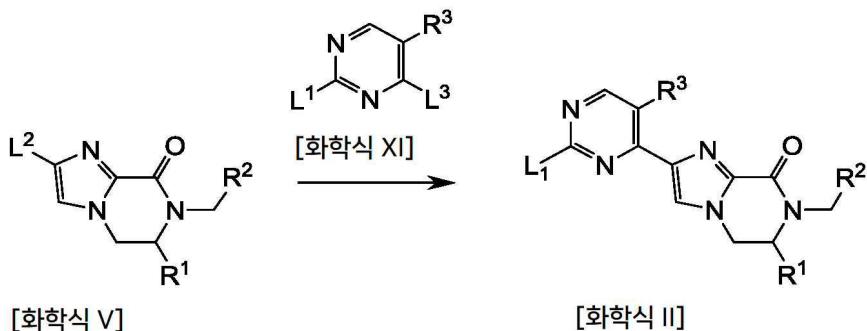
[0367] 화학식 XIII의 화합물은 구매 가능하거나 당업계에 잘 알려져 있다.



[0368]

[0369] 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 화학식 VI의 화합물(여기서, R⁴는 알킬 기(예컨대, 메틸 또는 에틸)임)로부터, 적합한 환원성 시약(예컨대, NaBH₃CN) 및 적합한 용매(예컨대, 테트라하이드로푸란)의 존재 하에서, 화학식 X의 화합물과의 반응을 수행한 후, 적합한 염기(예컨대, 암모니아) 또는 루이스 산 촉매(예컨대, 트리메틸알루미늄)를 사용하여 적합한 용매(예컨대, MeOH) 중의 후속 락탐화 조건을 행함으로써 제조될 수 있다.

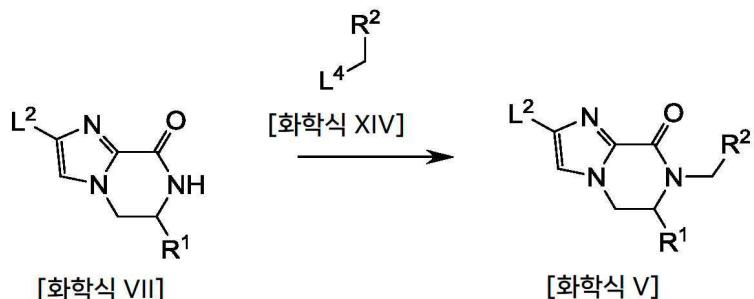
[0370] 화학식 X의 화합물은 구매 가능하거나 당업계에 잘 알려져 있다.



[0371]

[0372] 화학식 II의 화합물(여기서, L^1 은 적합한 이탈기에 대한 전구체(예컨대, $-SMe$ 등)임)은 화학식 V의 화합물(여기서, L^3 은 적합한 금속 기(예컨대, 트리메틸 스타난 등)임)로부터, 적합한 조건 하에서, 예컨대 열적으로 가열하거나 마이크로파 반응기 내에서 적합한 용매(예컨대, N,N -디메틸포름아미드, 디메톡시에탄, 물 및 에탄올의 혼합물) 중에서 적합한 Pd 촉매 및 포스핀 리간드의 존재 하에서, 화학식 XI의 화합물(여기서, L^2 는 적합한 이탈기(예컨대, 할로, 또는 OSO_2CF_3)임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

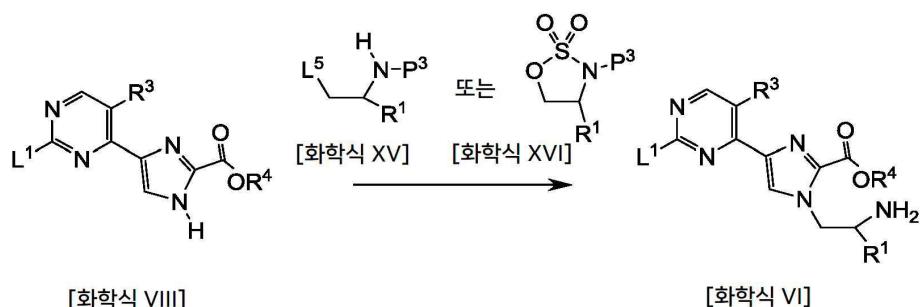
[0373] 화학식 XI의 화합물은 구매 가능하거나 당업계에 잘 알려져 있다.



[0374]

[0375] 화학식 V의 화합물(여기서, R^1 은 수소 또는 알킬 기(예컨대, 메틸)임)은 화학식 VII의 화합물로부터, 적합한 염기(예컨대, 수산화나트륨 또는 K_2CO_3) 및 적합한 용매(예컨대, N,N -디메틸포름아미드 또는 아세톤)의 존재 하에서, 화학식 XIV의 화합물(여기서, L^4 는 적합한 이탈기(예컨대, 할로, 또는 OSO_2CF_3)임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0376]



[0377]

[0378] 화학식 VI의 화합물(여기서, R^4 은 알킬 기(예컨대, 메틸 또는 에틸)임)은 화학식 VIII의 화합물로부터, (가열에 의해 또는 마이크로파 조사에 의해 달성되는 것과 같은) 상온 또는 승온 조건 하에서 적합한 용매(예컨대, 디옥신 또는 MeCN) 중에서 적합한 염기(예컨대, 수산화나트륨 또는 K_2CO_3)의 존재 하에서, 화학식 XV의 화합물(여기서, L^5 는 적합한 이탈기(예컨대, 할로, $-OSO_2Me$ 또는 $-OSO_2CF_3$)이고, P^3 은 적합한 보호기(예컨대, -Boc)임), 또는 화학식 XVI의 화합물(여기서, P^3 은 적합한 보호기(예컨대, -Boc)임)과의 반응에 의해 제조될 수 있다; 화학식 XVI의 화합물이 사용되는 경우에는, 적합한 용매(예컨대, 에탄올) 중에서 수성 산(예컨대, HCl)의 조건 하에서 중간체 설팜산을 제거하는 것이 필요할 수 있다. 보호기 P^3 은 상온 조건 하에서, 적합한 용매(예컨대, 디옥신 또는 에탄올) 중에서 적합한 산(예컨대, HCl)의 사용에 의해 화학식 XV 및 XVI의 화합물로부터 제거될 수 있다. 화학식 VI의 화합물은 염, 예컨대 하이드로클로라이드 또는 디하이드로클로라이드 염으로서 단리될 수 있다.

[0379]

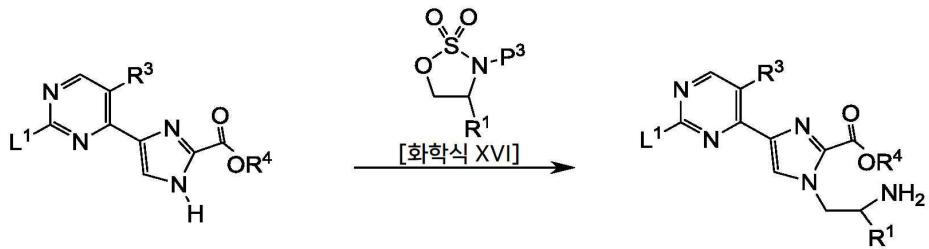
[0380] 화학식 VIII의 화합물을 화학식 XVI의 화합물과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 제조하는 것은 신규하고 본 발명의 추가의 태양을 제공한다.

[0381]

따라서, 추가의 태양에서, 화학식 VI의 화학물을 제조하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은:

[0382]

a) 상온 또는 승온 조건 하에서, 적합한 용매 중의 적합한 염기의 존재 하에서 화학식 VII의 화합물을 화학식 XVI의 화합물과 반응시키는 단계;



[화학식 VIII]

[화학식 VI]

[0383]

[0384] (상기 식에서,

[0385] R^1 및 R^3 은 상기에서 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 것이고;

[0386] L^1 은 이탈기 또는 이탈기에 대한 전구체이고;

[0387] P^3 을 보호기이고;

[0388] \mathbb{R}^4 는 액체 기입): 물

[0389] b) 선택적으로, 적합한 용매 중의 수성 산의 조건 하에서 중간체 설판산을 제거하는 단계; 및

[0391] 일 구현 예에서, L^1 은 $-SMe$ 또는 할로겐이다.

[0392] 일 구현 예에서, L^1 을 $-\text{SMe}$ 또는 Cl 이다.

[0393] 익 구현예에서 R^4 는 암 키 기이다

[0394] 의 국현예에서 R^4 는 C_1 에 악기이다

582253 11. 1976. 10. 10. 1976. 10. 10. 1976.

500001 10 月 2013 10:53:11

[0400] 8) 그쳤을뿐이니 최한신 VII(8) 최한무고 최한신 VIII

[04011] 이 그림에에서 하하식 VIII의 하하문과 하하식 XVI의 하하문이 바운드 그림상 중에서 수록된다.

[0402] 이 구현 예에서 화합물 VIII의 화합물과 화합물 VI의 화합물이 반응으로 MoCN 중에서 솔해된다.

[0403] 이 극형에서 학합식 VIII의 학합물과 학합식 VI의 학합물의 반응은 약 20°C의 온도에서 속

[0404] 일 구현예에서 화합식 VIII의 화합물과 화합식 XVI의 화합물의 반응은 18 내지 25°C의 온도에서 속도

[0405] 일 구현 예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응을 20°C 초과의 온도에서 수해된다.

[0406] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 50°C 초과의 온도에서 수행된다.

[0407] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 80°C 초과의 온도에서 수행된다.

[0408] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 85°C 이상의 온도에서 수행된다.

서 수행된다.

- [0410] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 100°C 이하의 온도에서 수행된다.

[0411] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 80°C 이상 그리고 110°C 이하의 온도에서 수행된다.

[0412] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물과 화학식 XVI의 화합물의 반응은 110°C 이하의 온도에서 수행된다.

[0413] 일 구현예에서, 적합한 수성 산은 HCl이다.

[0414] 일 구현예에서, 중간체 설팜산의 제거는 에탄올 중에서 수행된다.

[0415] 일 구현예에서, P³은 -Boc이다.

[0416] 일 구현예에서, 적합한 염기는 K₂CO₃이다.

[0417] 일 구현예에서, 적합한 산은 HCl이다.

[0418] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 디옥산 또는 에탄올 중에서 수행된다.

[0419] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 에탄올 중에서 수행된다.

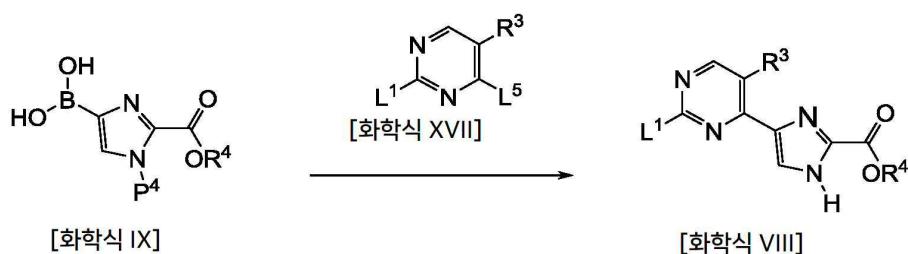
[0420] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 디옥산 중에서 수행된다.

[0421] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 18 내지 25°C의 온도에서 수행된다.

[0422] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 22 내지 28°C의 온도에서 수행된다.

[0423] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 약 20°C의 온도에서 수행된다.

[0424] 일 구현예에서, 보호기 P³의 제거는 약 25°C의 온도에서 수행된다.

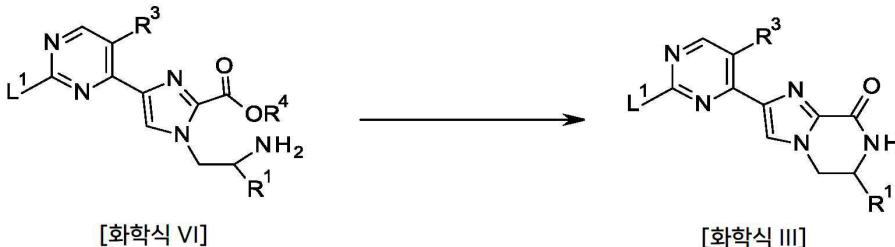


- [0425] [화학식 VIII]

[0426] 화학식 VIII의 화합물(여기서, L^1 은 적합한 이탈기(예컨대, 할로겐, 또는 $-SO_2Me$ 등)임)은 화학식 IX의 화합물(여기서, R^4 는 알킬 기(예컨대, 메틸 등)이고, P^4 는 보호기(예컨대, SEM)임)로부터, 적합한 조건 하에서(예컨대, 열적으로 가열하거나 마이크로파 반응기 내에서), 적합한 용매(예컨대, 디옥산 및 물의 혼합물) 중에서 적합한 염기(예컨대, 탄산세슘)를 사용하여, 적합한 Pd 촉매 및 포스핀 리간드의 존재 하에서, 화학식 XVII의 화합물(여기서, L^5 는 적합한 이탈기(예컨대, 할로, 또는 OSO_2CF_3)임)와의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0427]

화학식 IX의 화합물은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0428]

화학식 III의 화합물은 또한 화학식 VI의 화합물(여기서, R^4 는 알킬 기(예컨대, 메틸 또는 에틸)임)로부터, 적합한 용매(예컨대, MeOH) 중에서 적합한 염기(예컨대, 암모니아)에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0430]

화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 경우, 그것은, 예를 들어 상기 화합물과 적합한 산 또는 적합한 염기의 반응에 의해 수득될 수 있다.

[0431]

화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구약물이 요구되는 경우, 그것은 통상적인 절차를 사용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 생체내 절단가능한 에스테르는, 예를 들어 카르복시 기를 함유하는 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 알코올의 반응에 의해 수득될 수 있다. 전구약물에 대한 추가의 정보는 하기에 제공되어 있다.

[0432]

또한, 하기에서 언급된 반응들 중 일부에서는, 화합물 내의 임의의 민감성 기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있음이 이해될 것이다. 보호가 필요하거나 바람직한 경우, 및 보호를 위한 적합한 방법은 당업자에게 알려져 있다. 통상적인 보호기가 표준 실무에 따라 사용될 수 있다(예시를 위하여, 문헌[T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991]을 참조한다). 따라서, 반응물질(reactant)이 아미노, 카르복시 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본 명세서에서 언급된 반응들 중 일부에서는 이러한 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0433]

아미노 또는 알킬아미노 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 *t*-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 변동된다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 *t*-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산에 의한 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어 봉소 트리스(트리플루오로아세테이트)에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노 기에 적합한 대안적인 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이며, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민에 의한, 또는 하이드라진에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다.

[0434]

하이드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 변동될 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[0435]

카르복시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어 메틸 또는 에틸 기(이는, 예를 들어 염기, 예컨대 수산화나트륨에 의한 가수분해에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 *t*-부틸 기(이는, 예를 들어 산, 예를 들어 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산에 의한 처리에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 벤질 기(이는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐에 의한 수소화에 의해 제거될 수 있음)이다.

[0436]

보호기는 화학 기술분야에서 잘 알려진 통상적인 기법을 사용하여 합성 시에 임의의 편리한 단계에서 제거될 수 있다.

- [0437] 본 명세서에 정의된 소정의 중간체(예를 들어, 화학식 II, III, IV, V, VI 및 VII의 화합물, 특히 화학식 II 및 VI의 화합물)는 신규하며, 이들은 본 발명의 추가의 특징으로서 제공된다.
- [0438] 생물학적 검정
- [0439] 하기의 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 효과를 측정하였다.
- [0440] **화합물 취급**
- [0441] ERK2 질량 분석 및 A375 포스포-p90RSK 검정을 위한 모든 화합물 또는 DMSO(디메틸 셀록사이드)는 Echo 555 음향 분배기(Acoustic dispenser)(Labcyte IncTM)를 사용하여, 화합물이 100% (v/v) DMSO 또는 100% DMSO 중 10 mM로 담긴 공급원 플레이트로부터 직접 검정 플레이트 내로 분배하였다. 검정에 따라, 2 개의 별개의 플레이트 제조를 따랐다. 워크플로우 A에서는, 10 mM 화합물 스톡(stock)을 고정-팁(fixed-tip) 96-헤드 Agilent VPrep 액체 핸들러(liquid handler)(Agilent Technologies, 미국 캘리포니아주 샌타 클래라 소재)를 사용하여 1:100로 희석시켜 4 개의 중간 희석물(10 mM, 100 μM, 1 μM, 10 nM)을 생성하였다. 워크플로우 B에서는, 10 mM 화합물 스톡을 Tecan Freedom Evo(Tecan Group Ltd., 스위스 소재)를 사용하여 1:10으로, 그리고 이어서 Echo 555 및 Labcyte LX를 사용하여 1:100으로 희석시켜, 3 개의 Labcyte 적격 공급원 플레이트에 걸쳐 3 개의 중간 희석물(1 mM, 10 μM, 100 nM)을 생성하였다. 이어서, Echo 555에 의해 이들 중간 희석 플레이트를 사용하여, 검정에서 1%의 총 DMSO 농도로, 화합물 IC₅₀을 계산하기 위하여 12 포인트 용량 범위(10, 3, 1, 0.25, 0.1, 0.03, 0.01, 0.0025, 0.001, 0.0003, 0.0001, 0.0000125 μM)를 갖는 검정 준비를 마친(assay-ready) 최종 화합물 플레이트를 생성하였다. ERK2 질량 분석 검정의 경우, 워크플로우 B를 사용하였다. A375 포스포-p90RSK 세포 검정의 경우, Echo에 의해 워크플로우 A에서 기재된 중간 1:100 희석 플레이트를 사용하여, 검정에서 0.3%의 총 DMSO 농도로, 화합물 IC₅₀을 계산하기 위하여 12 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 화합물 및 DMSO를 직접 세포 플레이트 내로 분배하였다.
- [0442] **촉매작용 검정의 ERK2 Rapidfire 질량 분석 억제**
- [0443] MEK U911-활성화 ERK2 단백질을 사내에서 발현시키고 정제하였다. 효소 및 기질 용액을 50 mM Tris(pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.1 mM EGTA(에틸렌 글리콜 테트라아세트산), 10 mM DTT(디티오트레이톨) 및 0.01% (v/v) CHAPS(3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트)로 이루어진 검정 완충액 중에 구성하였다. 1.2 nM ERK2 단백질을 검정 완충액 중에 준비하고, 10 μl를 시험 화합물 및 참조 대조군 화합물이 담긴 폴리프로필렌, 384-웰 플레이트(#781201, Greiner)의 각각의 웰 내로 분배하였다. 실온에서 효소 및 화합물의 15 분 사전-인큐베이션 후에, 검정 완충액 중 16 μM Erktide(IPTTPITTYFFFF, #61777, AnaSpec) 및 120 μM ATP(아데노신 트리포스페이트)(K_m으로 측정됨)로 이루어진 10 μl의 기질 용액을 첨가하였다. 반응이 실온에서 20 분 동안 진행되게 한 후, 80 μl 1% (v/v) 포름산의 첨가에 의해 켄칭(quenching)하였다. 이어서, 검정 플레이트를 RapidFire 질량 분석 플랫폼(Agilent) 상에서 이동시켜 기질(인산화되지 않은 Erktide) 및 생성물(인산화된 Erktide) 수준을 측정하였다. 데이터를 분석하였으며, Genedata Screener[®] 소프트웨어를 사용하여 IC₅₀(반수 최대 억제 농도(half maximal inhibitory concentration))을 계산하였다.
- [0444] **A375 포스포-p90RSK 세포 검정**
- [0445] MAPK 경로를 상향조절하여 BRAF 돌연변이를 갖고, 이에 따라 포스포-ERK 및 포스포-p90RSK의 상승된 내인성 수준을 갖는 인간 악성 흑색종인 A375 세포주에서 포스포-p90RSK 세포 검정을 수행하였다. DMEM(둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)), 10% (v/v) 소태아 혈청 및 1% (v/v) L-글루타민으로 구성된 세포 배지 중에서 A375 세포를 배양하였다. 수집 후에, 세포를 흑색 384-웰 Costar 플레이트(#3712, Corning) 내로 분배하여 40 μl의 총 부피의 세포 배지 중에서 웰당 2400 개의 세포를 생성하고, 회전 인큐베이터 내에서 37°C, 90% 상대 습도 및 5% CO₂에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 시험 화합물 및 참조 대조군을 Labcyte Echo 555 음향 분배기를 사용하여 세포 플레이트 내로 직접 투여하였다. 이어서, 세포 플레이트를 37°C에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후, PBS/A 중 12% 포름알데하이드 20 μl를 첨가함으로써 고정시키고(4% 최종 농도), 후속하여 20 분 실온 인큐베이션을 수행하고, 이어서 BioTek ELx405 플레이트워셔를 사용하여 150 μl PBS/A(알부민을 함유하는 인산염 완충 식염수)로 2x 세척을 수행하였다. 세포를 실온에서 20 분 동안 PBS/A 중 0.1% Triton X-100 20 μl로 투과성으로 만들고, 이어서 100 μl PBS/A로 1x 세척하였다. 1차 포스포-p90RSK(Thr359)(D1E9) 토끼 단일클론 항체(#8753, Cell Signaling Technology)를 검정 완충액(PBS/A 중 0.05% (v/v) Tween, 5% (v/v) 소태

아 혈청) 중에 1:1000으로 희석시키고, 웰당 20 μ l를 첨가하고, 플레이트를 4°C에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 세포 플레이트를 200 μ l PBS/T(Tween-20을 함유하는 인산염 완충 식염수)로 2x 세척하고, 이어서 웰당 검정 완충액 중 Alexa Fluor[®] 647 염소 항-토끼 IgG 2차 항체(#A31573, Molecular Probes, Life Technologies)의 20 μ l 1:500 희석물을, Hoechst 33342의 1:5000 희석물과 함께 첨가하였다. 실온에서 90 분 인큐베이션 후에, 플레이트를 200 μ l PBS/T로 2x 세척하고, 웰당 40 μ l PBS/A를 첨가하였다. 염색된 세포 플레이트를 흑색 뚜껑 시일(black lid seal)로 덮고, 이어서 LED 광원 셋업(set-up)을 사용하여, 10x 대물렌즈와 함께 XF53 필터를 사용하여, Cellomics ArrayScanTM VTI 이미징 플랫폼(Thermo Scientific) 상에서 판독하여 Hoechst 33342(405 nm) 및 포스포-p90RSK의 2차 항체 염색(647 nm)에 의한 핵 염색을 분석하였다. 데이터를 분석하였으며, Genedata Screener[®] 소프트웨어를 사용하여 IC50을 계산하였다.

[0446]

본 명세서에서 청구된 바와 같은 화합물은 일반적으로 상기 검정에서 0.5 mM 미만, 예컨대 0.2 mM 미만의 효소 활성을 갖는다.

[0447]

실시예에 대하여 하기의 데이터를 생성하였다(하기의 데이터는 단일 실험으로부터의 결과이거나 2 회 이상의 실험의 평균일 수 있으며; 본 출원이 우선권을 주장하는 출원들에서 제시된 데이터로부터의 변동은 이 시험의 추가의 반복이 평균값에서 약간의 변화를 야기한 것에 기인한다):

실시예	ERK2 질량 분석 효소 IC ₅₀ (μ M)	p90RSK 세포 IC ₅₀ (μ M)
1	0.0174	17
2	0.0007	0.086
3	0.0005	0.081
4	0.0018	0.63
5	0.002	0.11
6	0.0006	0.025
7	0.0005	0.038
8	0.0011	0.21
9	0.0005	0.19
10	0.0011	0.055
11	0.0008	0.15
12	0.0006	0.003
13	0.0003	0.012
14	0.0003	0.024
15	0.0006	0.15
16	0.0011	0.12
17	0.0009	0.0052
18	0.0006	0.0057
18a	0.0006	0.0074

[0448]

19	0.0005	0.0053
20	0.0004	0.038
21	0.0006	0.011
22	0.0008	0.019
23	0.0006	0.04
24	0.0005	0.084
25	0.0007	0.13
26	0.0011	0.2
27	0.0008	0.077
28	0.0005	0.11
29	0.0009	0.13
30	0.0007	0.2
31	0.0008	0.14
32	0.0009	0.099
33	0.0008	0.031
35	-	0.093
36	0.0014	0.051
37	0.0007	0.064
38	0.0007	0.008
39	0.0018	0.070
40	0.0011	0.032
41	0.0015	0.130

[0449]

[0450] 실시예 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 및 28의 화합물은 하기의 MEK 자가인산화 ADP-Glo 검정에서 MEK에 비하여 ERK2에 대하여 적어도 500 배 더 선택적인 것으로 밝혀졌다.

[0451]

MEK 자가인산화 ADP-Glo 검정

[0452] 활성화 MEK 단백질을 MRC-PPU (DU911, Dundee, UK)에 의해 공급받거나 사내에서 발현시키고 정제하였다. MEK 검정을 Greiner 384-웰 백색 저용량 플레이트 내에서 ADP-Glo™ 키나제 검정 키트(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 수행하였다. 50 mM Tris (pH 7.5), 10 mM DTT, 0.1 mM EGTA, 0.01% v/v Tween20 및 10 mM MgCl₂로 이루어진 검정 완충액 중 6 nM 활성화 MEK 단백질 2 μl를 시험 화합물 및 참조 대조군 화합물이 담긴 플레이트의 각각의 웰 내로 분배하였다. 실온에서 효소 및 화합물의 15 분 사전-인큐베이션 후에, 검정 완충액 중 20 μM ATP(K_{Mapp}^{ATP})로 이루어진 2 μl의 기질 용액을 첨가하였다. 검정 반응을 실온에서 90 분 동안 진행되게 한 후, 2 μl의 ADP-Glo 시약을 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 이어서, 플레이트를 덮고, 실온에서 40 분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 4 μl 키나제 검출 시약을 첨가하고, 플레이트를 30 분 동안 인큐베이션한 후, PHERAstar 플레이트 판독기(BMG Labtech GmbH, 독일 오픈부르크 소재)로 발광 신호를 판독하였다.

[0453]

병용물 연구

[0454]

재료 및 방법

[0455]

A549는 KRAS 유전자(G12S)에서 발암성 돌연변이를 갖는 인간 비소세포 폐암 세포주(human non small cell lung cancer line)이다. 암컷 누드 마우스(Harlan, 영국 소재)의 좌측 염구리에 마우스당 5x10⁶ 개 A549 세포(ATCC)를 피하(s.c.) 이식하였다.

[0456]

주 2 회 캘리퍼 측정에 의해 종양 성장을 모니터링하고, 타원 공식(파이/6 x 폭 x 폭 x 길이)을 사용하여 부피

를 계산하였다. 일단 종양이 약 200 내지 300 mm³의 부피에 도달하였으면, 동물을 7 내지 11 마리의 군에 무작위 배정하고, 셀루메티닙(ARRY-142886) 25 mg/kg BiD 및 실시예 18a 25 mg/kg QD(최초의 셀루메티닙 투여 후 4 시간째)의 연속 병용 스케줄로 처리하였으며, 이때 둘 모두는 경구 경로로 투여하였다. 투여 개시 후 주 2 회 종양 부피를 측정하였다.

[0457] 셀루메티닙을 HPMC/Tween(0.5% 메토셀(Methocel) [하이드록시프로필 메토셀룰로스] / 0.1% 폴리소르베이트(Polysorbate) 80) 중에서 제형화하고, 혼탁액을 하룻밤 교반하였다. 실시예 18a를 10% DMSO, 90%의 40% Kleptose 용액(Kleptose는 Roquette-Pharma[상표화]로부터 공급된 하이드록시프로필 베타사이클로텍스트린임-생체내 사용 및 제형화에 적합함) 중에서 제형화하였다.

MEK 억제제(셀루메티닙)와의 병용 하에서의 실시예 18a에 의한 종양 성장 억제

[0459] A549 이종이식편 모델에서 연구를 수행하였다. 셀루메티닙을 8 시간 간격으로 1 일 2 회(BiD) 투여하였고, 실시예 18a를 최초의 셀루메티닙 투여 후 4 시간째에 1 일 1 회(QD) 투여하였다. 두 화합물 모두 3 주 동안 연속 투여하였다. 두 비히클 모듈을 비히클군에 투여하였다. 셀루메티닙 및 실시예 18a 둘 모두는 비히클 단독 대조군과 대비하여 종양 성장을 감소시켰다(도 5에 나타나 있음). 셀루메티닙 + 실시예 18a의 병용물은 종양 성장의 추가의 감소를 가져왔으며, 일부 동물에서는 퇴행 증거가 있었다.

병용물 연구 - 세포 성장 억제

세포주 및 처리

[0462] A549는 KRAS 유전자(G12S)에서 발암성 돌연변이를 갖는 인간 비소세포 폐암 세포주이다. H2122는 KRAS 유전자(G12C)에서 발암성 돌연변이를 갖는 인간 비소세포 폐암 세포주이다. H2009는 KRAS 유전자(G12A)에서 발암성 돌연변이를 갖는 인간 비소세포 폐암 세포주이다. Calu6은 KRAS 유전자(G13K)에서 돌연변이를 갖는 인간 비소세포 폐암 세포주이다. 모든 세포주는 ATCC(American Type Culture Collection)으로부터 입수하였다.

[0463] 모든 세포주를 가습된 분위기 내에서 37°C 및 5% CO₂에서 유지하고, 10% FBS 및 2 mmol/L 글루타민이 보충된 RPMI-1640 성장 배지 중에서 성장시켰다. 모든 세포주의 정체(identity)를 이전에 기재된 바와 같이 짧은 텐덤 반복 분석(short tandem repeat analysis)을 사용하여 확인하였다(문헌[Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al: Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. Mol Cancer Ther 11(4):873-87, 2012]). 화합물을 DMSO 중에 10 mmol/L의 농도로 용해시키고, 질소 하에서 저장하였다.

세포 성장의 결정

[0465] 세포를 384-웰 흑색 투명바닥 플레이트(Greiner Bio-One, 영국 스톤하우스 소재) 내에 시딩(seeding)하고, 18 내지 24 시간 동안 배양하고, 6x6 투여 매트릭스에서 실시예 18 및 셀루메티닙의 증가하는 농도(0 내지 10 μmol/L)로 처리하였다. 비처리 웰 내의 세포가 검정 종료 시점에서 대략 80% 융합(confluent)되도록 하는 농도로 세포를 시딩하였다. 3 일의 처리 후에, 이전에 기재된 바와 같이 Sytox 녹색(Green) 종점을 사용하여 생세포의 수를 결정하였다(문헌["Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al: Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. Mol Cancer Ther 11(4):873-87, 2012"]). 간략하게 말하면, TBS-EDTA 완충액 중에 희석된 Sytox 녹색 핵산 염료(Invitrogen)를 0.13 μmol/L의 최종 농도로 세포에 첨가하고, Acumen Explorer(TTP Labtech, 영국 멜버른 소재)를 사용하여 사세포의 수를 검출하였다. 이어서, 사포닌(0.03% 최종 농도, TBS-EDTA 완충액 중에 희석됨)을 하룻밤 첨가함으로써 세포를 투과성으로 만들고, 총 세포 카운트를 측정하였다. 이어서, 총 세포수로부터 웰당 사세포의 수를 차감으로써 생세포 카운트를 결정하였다. 투여전 측정을 실시하여, 실험의 시작 시점에서의 생세포의 수를 나타내었으며, 이에 따라 이 처리 계획(treatment regimen)이 세포사를 가져왔는지의 여부를 나타내었다. 데이터는 하기와 같이 NCI 공식을 사용하여 % 성장으로서 제시되어 있다:

[0466] $\{[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100\} + 100$, Ti가 Tz보다 크거나 같은 값의 경우

[0467] $\{[(Ti-Tz)/Tz] \times 100\} + 100$, Ti가 Tz보다 작은 농도의 경우

[0468] 여기서, Tz는 시간 0에서의 생세포의 수를 나타내고, C는 제어 성장을 나타내고, Ti는 각각의 약물 계획의 존재 하에서의 생세포의 수를 나타낸다. 이 공식은 0% 내지 200%의 백분율을 제공한다. 항증식 효과는 0%(세포 성장에 대한 영향 없음) 내지 100%(세포 성장의 완전한 억제)의 점수로 표시되고; 세포 사멸은 100%(세포 사멸

없음) 내지 200%(모든 세포의 사멸)의 점수로 표시된다.

[0469] 병용물 활성의 분석

[0470] 6x6 용량 매트릭스에 걸친 병용물 활성(상승작용)을 이전에 기재된 바와 같은 로에베 용량-상가성 모델(Loewe dose-additivity model)을 사용하여 Genedata Screener12(Genedata, 스위스 바젤 소재)에서 분석하였다(문헌 [Lehar J, Krueger AS, Avery W, et al: Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. Nat Biotechnol 27(7):659-66, 2009] 및 문헌[Rickles RJ, Tam WF, Giordano TP,3rd, et al: Adenosine A2A and beta-2 adrenergic receptor agonists: Novel selective and synergistic multiple myeloma targets discovered through systematic combination screening. Mol Cancer Ther 11(7):1432-42, 201229]). 이 상가성 모델은 2 개의 작용제가 동일한 약물이었을 경우에 예상되는 반응에 의해 예측되는 널-레퍼런스(null-reference)를 제공한다. 2 개의 단제(single-agent) 반응 곡선으로부터 예측되는 3차원 모델 표면을 지수함수적으로 도출된 3차원 용량 효과 표면으로부터 차감하여 차이 부피를 생성한다. 이러한 초과 매트릭스(excess matrix) 부피를 적분하여 상승작용 점수(synergy score)를 생성할 수 있다. 5 초과의 상승작용 점수 컷오프를 사용하여 초기 고속-대량 스크린(high-throughput screen)에서 관심 병용물을 확인하였다.

[0471] 결과(도 6 내지 도 17에 나타냄)는 실시예 18이 단제요법으로서 KRAS 돌연변이를 갖는 암 세포주의 패널의 성장을 억제할 수 있고, 이러한 효과는 셀루메티닙에 의한 처리에 의해 상승적으로 향상됨을 입증한다. 각각의 세포 주에 대한 상승작용 점수는 25(A549), 14.3(H2122), 67.5(H2009), 및 3(Calu6)이다. 상기의 상승작용 점수는 3 회 이상의 독립적인 실험의 평균이다.

[0472] 본 발명의 추가의 태양에 따르면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0473] 정제 제형에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 과립화제 및 봉해제, 결합제, 윤활제, 방부제 및 산화방지제를 포함한다. 추가의 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는 퀼레이트제일 수 있다. 정제 제형은 코팅되지 않거나, 또는 위장관 내에서의 이의 봉해 및 활성 성분의 후속 흡수를 변경시키기 위하여, 또는 그의 안정성 및/또는 의관을 개선하기 위하여 코팅될 수 있으며, 어떤 경우이든, 당업계에 잘 알려진 통상적인 코팅제 및 코팅 절차를 사용한다.

[0474] 경구 용도를 위한 조성물은 대안적으로, 활성 성분이 불활성 고체 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있거나, 활성 성분이 물 또는 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0475] 수성 혼탁액은 일반적으로 미세 분말형 형태의 활성 성분을 하나 이상의 혼탁화제, 분산제 또는 습윤제와 함께 함유한다. 수성 혼탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 산화방지제, 착색제, 향미제, 및/또는 감미제를 함유할 수 있다.

[0476] 유성 혼탁액은 활성 성분을 식물성 오일 또는 광유 중에 혼탁함으로써 제형화될 수 있다. 유성 혼탁액은 또한 증점제를 함유할 수 있다. 맛 좋은 경구 제제를 제공하기 위하여, 감미제, 예컨대 상기에 제시된 것들, 및 향미제가 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 산화방지제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0477] 물의 첨가에 의해 수성 혼탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 일반적으로 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 혼탁화제 및 하나 이상의 방부제와 함께 함유한다. 추가의 부형제, 예컨대 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0478] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성 상(oily phase)은 식물성 오일 또는 광유 또는 임의의 이들의 혼합물일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제, 향미제 및 방부제를 함유할 수 있다.

[0479] 시럽 및 엘리서(elixir)는 감미제와 함께 제형화될 수 있고, 또한 점활제, 방부제, 향미제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0480] 약제학적 조성물은 또한 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있으며, 이는 상기에 언급된 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제 중 하나 이상을 사용하여 알려진 절차에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 시스템 중 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액일 수 있다.

[0481] 흡입에 의한 투여를 위한 조성물은 미분된 고체 또는 액체 소적(droplet)을 함유하는 에어로졸로서 활성 성분을 분배하도록 마련된 통상적인 가압형 에어로졸의 형태일 수 있다. 통상적인 에어로졸 추진제, 예컨대 휘발성 플

루오르화 탄화수소 또는 탄화수소가 사용될 수 있고, 에어로졸 장치는 계량된 양의 활성 성분을 분배하도록 편리하게 마련되어 있다. 건조 분말 흡입기가 또한 적합할 수 있다.

[0482] 제형에 대한 추가 정보를 위하여, 독자는 문헌[Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참고한다.

[0483] 단회 투여 형태를 생성하기 위하여 하나 이상의 부형제와 배합되는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정 투여 경로에 따라 필연적으로 변동할 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여는 일반적으로, 총 조성물의 약 3 내지 약 98 중량%로 변동될 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 배합되어 투여되는 활성제를, 예를 들어 1 mg 내지 2 g(더 적합하게는 100 mg 내지 2 g, 예를 들어 250 mg 내지 1.8 g, 예컨대 500 mg 내지 1.8 g, 특히 500 mg 내지 1.5 g, 편리하게는 500 mg 내지 1 g) 필요로 할 것이다. 큰 투여량이 요구되는 경우, 단회 투여 형태가 요구될 수 있음이 이해될 것인데, 예를 들어 2 회 이상의 정제 또는 캡슐이 요구될 수 있으며, 이때 활성 성분의 용량이 이들 사이에 편리하게 분할될 수 있다. 전형적으로, 단위 투여 형태는 약 10 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유하겠지만, 단위 투여 형태는 최대 1 g을 함유할 수 있다. 편리하게는, 단회 고체 투여 형태는 1 내지 300 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0484] 본 발명의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 용량의 크기는 본래 의약품의 잘 알려진 원리에 따라 질병 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 변동될 것이다.

[0485] 치료적 또는 예방적 목적을 위하여 본 발명의 화합물을 사용함에 있어서, 예를 들어 1 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중 범위의 1 일 용량이 제공되도록 일반적으로 투여될 것이며, 이때 필요하다면 분할 용량으로 제공된다. 일반적으로, 비경구 경로가 사용되는 경우 더 낮은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어, 정맥내 투여의 경우, 예를 들어 1 mg/kg 체중 내지 25 mg/kg 체중 범위의 용량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여의 경우, 예를 들어 1 mg/kg 체중 내지 25 mg/kg 체중 범위의 용량이 사용될 것이다. 그러나, 경구 투여가 바람직하며, 특히 정제 형태가 바람직하다.

[0486] 본 발명의 일 태양에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 10 mg 내지 500 mg의 화학식 I의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 포함하는 정제로서 투여되며, 이때 원하는 용량을 달성하기 위하여 필요에 따라 하나 이상의 정제가 투여된다.

[0487] 상기에 언급된 바와 같이, ERK를 통한 신호전달은 암 및 다른 세포의 증식을 막개하는 효과, 혈관생성 사건을 막개하는 효과, 및 암세포의 운동성, 이동 및 침입성(invasiveness)을 막개하는 효과 중 하나 이상에 의해 종양 발생을 야기하는 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 본 발명의 화합물이 종양 세포의 증식 및 생존 그리고 전이성 종양 세포의 침습성 및 이동 능력으로 이어지는 신호 전달 단계에 관여하는 ERK의 억제에 의해 획득되는 것으로 여겨지는 강력한 항종양 활성을 갖는다는 것을 알아내었다.

[0488] 따라서, 본 발명의 화합물은 항종양제로서의, 상세하게는 포유류 암 세포의 증식, 생존, 운동성, 파종 및 침입성의 선택적 억제제로서의 가치를 가질 수 있으며, 이는 종양 성장 및 생존의 억제로 그리고 전이성 종양 성장의 억제로 이어진다. 특히, 본 발명의 화합물은 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에서 항증식제 및 항침입제로서의 가치를 가질 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, ERK의 억제에 민감하고, 종양 세포의 증식 및 생존 그리고 전이성 종양 세포의 이동 능력 및 침입성으로 이어지는 신호 전달 단계에 관여하는 종양의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 ERK의 억제에 의해 단독으로 또는 부분적으로 막개되는 종양의 예방 또는 치료에 유용할 수 있으며, 즉 화합물은 그러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 ERK 억제 효과를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0489] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 약제로서의 사용을 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0490] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0491] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에서 항침입제로서의 사용을 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0492] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항증식 효과의 생성을 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0493] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서

의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0494] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에서 항침입제로서의 사용을 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0495] 추가의 태양에 따르면, 항증식 효과를 생성하는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 항증식 효과를 생성하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0496] 추가의 태양에 따르면, 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에 의한 항침입 효과를 생성하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0497] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0498] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0499] 추가의 태양에 따르면, 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0500] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0501] 추가의 태양에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0502] 추가의 태양에 따르면, 고형 종양 질병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 고형 종양 질병의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0503] 추가의 태양에 따르면, 암 세포의 수를 감소시키는 치료를 필요로 하는 개체에서 암 세포의 수를 감소시키기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0504] 추가의 태양에 따르면, 종양의 크기를 감소시키는 치료를 필요로 하는 종양의 크기를 감소시키기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0505] 추가의 태양에 따르면, 종양의 성장 또는 증식을 감소 또는 억제하는 치료를 필요로 하는 종양의 성장 또는 증식을 감소 또는 억제하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0506] 추가의 태양에 따르면, 전이를 예방하거나 전이의 정도를 감소시키는 치료를 필요로 하는 전이를 예방하거나 전이의 정도를 감소시키기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0507] 추가의 태양에 따르면, 생존(무진행 생존(progression free survival; PFS) 또는 전체 생존을 포함하지만 이로 한정되지 않음)을 연장하는 치료를 필요로 하는 암을 갖거나 암을 가질 위험이 있는 개체에서 생존(무진행 생존(PFS) 또는 전체 생존을 포함하지만 이로 한정되지 않음)을 연장하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0508] 어구 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 (i) 특정 질병, 질환 또는 장애를 치료하는 양, (ii) 특정 질병, 질환

또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거하는 양, (iii) 본 명세서에 기재된 특정 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 지연 또는 예방하는 양을 의미한다. 암의 경우에, 유효량은 암 세포의 수를 감소; 종양 크기를 감소; 말초 기관 내로의 암 세포의 침윤을 억제(예를 들어, 어느 정도 둔화 그리고 바람직하게는 정지); 종양 전이를 억제; 종양 성장을 어느 정도 억제; 그리고/또는 암과 관련된 증상을 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 암 요법의 경우, 예를 들어 질병 진행까지의 시간(time to disease progression; TTP)을 평가함으로써 그리고/또는 반응률(response rate; RR)을 평가함으로써 효능이 측정될 수 있다.

- [0509] 추가의 태양에 따르면, RAS/RAF/MEK/ERK 키나제에 의해 조절되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0510] 추가의 태양에 따르면, RAS/RAF/MEK/ERK 키나제에 의해 조절되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0511] 추가의 태양에 따르면, RAS/RAF/MEK/ERK 키나제에 의해 조절되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0512] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0513] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0514] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되는 과다증식성 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0515] 추가의 태양에 따르면, ERK의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0516] 추가의 태양에 따르면, ERK의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0517] 추가의 태양에 따르면, ERK의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0518] 추가의 태양에 따르면, ERK에 대한 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0519] 추가의 태양에 따르면, ERK에 대한 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0520] 추가의 태양에 따르면, ERK에 대한 억제 효과를 제공하기 위한 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0521] 추가의 태양에 따르면, ERK2에 대한 선택적 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0522] 추가의 태양에 따르면, ERK2에 대한 선택적 억제 효과를 제공하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0523] 추가의 태양에 따르면, ERK2에 대한 선택적 억제 효과를 제공하기 위한 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0524] 화학식 I의 화합물은 RAS/RAF/MEK/ERK 키나제 경로가 활성화되는 임의의 암을 치료하는 데 효과적일 수 있다. 그러한 활성화를 갖는 것으로 보고된 암의 예에는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수단핵구 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 결직장암(CRC), 유방암, 방광암, 두경부암, 뇌암, 교아세포종, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 췌장암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암, 흑색종, 신경섬유종증 1형(NF1), 담도암이 포함된다.
- [0525] 일 태양에서, 화합물은 NSCLC, 췌장암, CRC, 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암을 치료하는 데 효과적일 수 있다.
- [0526] 일 태양에서, 화합물은 KRAS 또는 BRAF 돌연변이 암을 치료하는 데 효과적일 수 있다.
- [0527] 일 태양에서, 화합물은 MAPK 경로 의존성 암, 예컨대 NSCLC, 췌장암 및 CRC를 치료하는 데 효과적일 수 있으며; 일부 구현예에서 그러한 암은 하기에 기재된 바와 같은 KRAS 돌연변이 암이다.
- [0528] 또 다른 태양에서, 화합물은 BRAF 돌연변이 흑색종을 치료하는 데 효과적일 수 있다.
- [0529] 추가의 태양에서, 화합물은 NRAS 돌연변이 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암을 치료하는 데 효과적일 수 있다.
- [0530] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암, CRC, 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암의 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0531] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암 및 CRC의 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0532] 추가의 태양에 따르면, BRAF 돌연변이 흑색종의 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0533] 추가의 태양에 따르면, NRAS 돌연변이 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암의 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0534] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되고 하나 이상의 다른 MAPK 경로 억제제에 대해 저항성을 발생시킨 암의 치료에 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0535] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암, CRC, 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0536] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암 및 CRC로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0537] 추가의 태양에 따르면, BRAF 돌연변이 흑색종을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0538] 추가의 태양에 따르면, NRAS 돌연변이 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0539] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되고 하나 이상의 다른 MAPK 경로 억제제에 대해 저항성을 발생시킨 암을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0540] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암, CRC, 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0541] 추가의 태양에 따르면, NSCLC, 췌장암 및 CRC로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서

의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0542] 추가의 태양에 따르면, BRAF 돌연변이 흑색종의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0543] 추가의 태양에 따르면, NRAS 돌연변이 흑색종, 포도막 흑색종, 소아성 NF1, 분화 갑상선암 및 담도암으로부터 선택되는 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0544] 추가의 태양에 따르면, ERK에 의해 매개되고 하나 이상의 다른 MAPK 경로 억제제에 대해 저항성을 발생시킨 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0545] 상기에 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 생체내 효과는 화학식 I의 화합물의 투여 후에 인간 또는 동물 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다.

[0546] 상기 조성물, 방법 및 용도에서, 특정 화학식 I의 화합물은 실시예의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 조성물, 방법 및 용도를 위한 추가의 예시적인 예는 하기와 같다:

[0547] 2-(2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-메틸페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0548] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0549] (S)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0550] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0551] 2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0552] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0553] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0554] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0555] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0556] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0557] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0558] 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0559] 7-(3-클로로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0560] 7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0561] 7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-

디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0562] (R)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0563] (R)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0564] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0565] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0566] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0567] (S)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0568] (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0569] (S)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0570] (S)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0571] (S)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0572] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0573] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0574] (S)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0575] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0576] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)페리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0577] (S)-7-((4-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0578] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0579] 7-(3,4-디플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0580] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0581] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 에탄설휠산 부가물;

[0582] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-

6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물;

[0583] (R) -6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0584] (R) -7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0585] (R) -7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0586] (R) -6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;

[0587] (R) -7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온; 및

[0588] (R) -7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온.

[0589] 본 명세서에 정의된 항암 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물에 더하여, 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 수반할 수 있다. 소정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 항과다증식 특성을 갖거나 과다증식성 장애를 치료하는 데 유용한 또 다른 화합물과 병용된다. 추가 화합물은 적합하게는 화학식 I의 화합물에 대해 상보적 활성을 가져서 이들이 서로 불리한 영향을 주지 않도록 할 수 있다. 일부 태양에서, 그러한 병용 요법은 MEK 억제에 의해 관찰되는 RAS/RAF/MEK/ERK 경로의 활성화에 기인하는 자연 또는 획득 저항성을 예방 또는 지연시킬 수 있고 RAS 경로 활성화를 통해 매개되는 자연 또는 획득 저항성을 예방 또는 지연시킬 수 있다.

[0590] 주어진 과다증식성 장애에 대한 개선된 치료를 제공하는 것에 더하여, 소정 병용물의 투여는 환자의 삶의 질을, 상이한 치료를 제공받은 동일한 환자에 의해 경험된 삶의 질에 비하여 개선할 수 있다. 예를 들어, 환자에 대한 병용물의 투여는, 만약 동일한 환자가 요법으로서 개별 작용제들 중 단지 하나만을 제공받았을 경우에 경험하게 될 삶의 질에 비하여 개선된 삶의 질을 제공할 수 있다. 예를 들어, 병용 요법은 치료제들의 필요 용량을 낮출 수 있다. 병용물은 또한 감소된 종양 부하를 야기할 수 있으며, 그럼으로써 관련 유해 사건을 감소시킬 수 있다.

[0591] 따라서, 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 암의 공동 치료를 위한 추가 항종양 물질이 제공된다.

[0592] 상기에 정의된 항암 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물에 더하여, 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 수반할 수 있다. 그러한 화학요법은 항종양제의 하기 카테고리들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0593] (i) 내과적 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식/항신생물 약물 및 이들의 병용물, 예컨대 알킬화제(예를 들어, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 항대사물질제(예를 들어, 켐시타빈 및 항폴산염, 예컨대 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 사이토신 아라비노시드, 및 하이드록시우레아); 항종양 항체(예를 들어, 안트라사이클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예컨대 탁솔 및 탁소테레 및 폴로키나제 억제제); 및 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 에피포도필로토신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

[0594] (ii) 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐제(예를 들어, 타목시펜, 폴베스트란트, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐제(예를 들어, 비갈루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제(예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐제(예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 또는 엑세메스탄) 그리고 5 α -리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;

- [0595] (iii) 성장 인자 기능 및 이의 하류 신호전달 경로의 억제제;
- [0596] 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 표적의 Ab 조절제(문헌[Stern *et al. Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, 54, pp11-29]에 의해 검토됨)가 포함되고; 그러한 표적의 소분자 억제제, 예를 들어 키나제 억제제가 또한 포함되며, 예에는 항-erbB2 항체 트라스투주맙[HerceptinTM], 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항-EGFR 항체 세톡시맙[Erbitux, C225] 및 티로신 키나제 억제제(erbB 수용체 패밀리의 억제제를 포함함), 예컨대 표피 성장 인자 패밀리 수용체(EGFR/erbB1) 티로신 키나제 억제제, 예컨대 게피티닙 또는 에를로티닙, erbB2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 라파티닙, 및 혼합 erb1/2 억제제, 예컨대 아파타닙이 포함되고; 다른 부류의 성장 인자들 및 이들의 수용체에 대해 유사한 전략이 이용가능하며, 예를 들어 간세포 성장 인자 패밀리 또는 그들의 수용체(c-met 및 ron을 포함함)의 억제제; 인슐린 및 인슐린 성장 인자 패밀리 또는 그들의 수용체(IGFR, IR)의 억제제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리 또는 그들의 수용체(PDGFR)의 억제제; 및 다른 수용체 티로신 키나제, 예컨대 c-kit, AnLK, 및 CSF-1R에 의해 매개되는 신호전달의 억제제이고;
- [0597] 더 넓은 PI3-키나제 신호전달 경로에서 신호전달 단백질을 표적으로 하는 조절제, 예를 들어 다른 PI3-키나제 이소형, 예컨대 PI3K- β 및 ser/thr 키나제, 예컨대 AKT, mTOR, PDK, SGK, PI4K 또는 PIP5K의 억제제가 또한 포함되고;
- [0598] 상기에 열거되지 않은 세린/트레오닌 키나제의 억제제, 예를 들어 raf 억제제, 예컨대 베무라페닙, MEK 억제제, 예컨대 셀루메티닙(AZD6244, ARRY-142886), 코비메티닙 또는 GDC-0623(예를 들어, WO2015/0832840호 참조), Ab1 억제제, 예컨대 이마티닙 또는 널로티닙, Btk 억제제, 예컨대 이브루티닙, Syk 억제제, 예컨대 포스타마티닙, 오로라 키나제 억제제(예를 들어, AZD1152), 다른 ser/thr 키나제, 예컨대 JAKs, STATs 및 IRAK4의 억제제, 및 사이클린 의존성 키나제 억제제가 또한 포함되고;
- [0599] iv) DNA 손상 신호전달 경로의 조절제, 예를 들어 PARP 억제제(예를 들어, 올라파립), ATR 억제제 또는 ATM 억제제;
- [0600] v) 아폽토시스 및 세포사 경로의 조절제, 예컨대 Bcl 패밀리 조절제(예를 들어, ABT-263/나비토클락스, ABT-199);
- [0601] (vi) 항혈관생성제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들(예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙[AvastinTM], 및 예를 들어, VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 소라페닙, 악시티뇨, 과조파닙, 수니티닙 및 반데타닙(및 다른 기전에 의해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노미드, 인테그린 α v β 3 기능의 억제제 및 안지오스타틴));
- [0602] (vii) 혈관 손상제, 예컨대 콤브레타스타틴 A4;
- [0603] (viii) 항침입제, 예를 들어 c-Src 키나제 패밀리 억제제, 예컨대 다사티닙(문헌[J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661]) 및 보수티닙(SKI-606), 및 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 마리마스타트, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제 또는 혜파라나제에 대한 항체];
- [0604] (ix) 면역요법 접근법, 예를 들어, 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외(ex-vivo) 및 생체내 접근법, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자와 같은 사이토킨을 사용한 형질감염; T-세포 무반응을 감소시키는 접근법; 사이토킨-형질감염된 수상세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법; 사이토킨-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법; 및 항-이디오타입 항체를 사용하는 접근법을 포함함. 구체적인 예에는 하기를 표적화하는 단일클론 항체가 포함됨: PD-1(예를 들어, BMS-936558), PDL-1 또는 CTLA4(예를 들어, 이필리무맙 및 트레멜리무맙);
- [0605] (x) 안티센스 또는 RNAi 기반 요법, 예를 들어 상기 열거된 표적들에 대한 것들;
- [0606] (xi) 유전자 요법 접근법, 예를 들어, 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2와 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법; GDEPT(유전자-지정 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 사이토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 세균 니트로리덕타제 효소를 사용하는 것들; 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 저항성 유전자 요법을 포함함.
- [0607] 이러한 태양에 따르면, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 또 다른 항종양 작용제, 특히 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 항종양제들 중 어느 하나를 포함하는 암의 치료에 사용하기에 적합한 병용물이 제공된다. 특히, 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 항종양제는 치료하고자 하는 특정 암에

대한 표준 치료(standard of care)이며; 당업자는 "표준 치료"의 의미를 이해할 것이다.

- [0608] 따라서, 추가의 태양에서, 또 다른 항종양제, 특히 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0609] 추가의 태양에 따르면, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0610] 추가의 태양에 따르면, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0611] 또 다른 특징에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간의 암에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0612] 또 다른 특징에 따르면, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0613] 추가의 태양에서, 또 다른 항종양제, 특히 본 명세서에서 상기 (i)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0614] 추가의 태양에서, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 (i)에 열거된 항종양제들 중 어느 하나를 포함하는 암의 치료에 사용하기에 적합한 병용물이 제공된다.
- [0615] 추가의 태양에 따르면, 본 명세서에서 상기 (i)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0616] 추가의 태양에 따르면, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 본 명세서에서 상기 (i)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0617] 또 다른 특징에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간의 암에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 명세서에서 상기 (i)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0618] 또 다른 특징에 따르면, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 상기 (i)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0619] 추가의 태양에서, 또 다른 항종양제, 특히 상기 (iii)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0620] 추가의 태양에서, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 상기 (iii)에 열거된 항종양제들 중 어느 하나를 포함하는 암의 치료에 사용하기에 적합한 병용물이 제공된다.
- [0621] 추가의 태양에 따르면, 본 명세서에서 상기 (iii)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0622] 추가의 태양에 따르면, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 본 명세서에서 상기 (iii)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0623] 또 다른 특징에 따르면, 온혈 동물, 예컨대 인간의 암에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본 명세서에서 상기 (iii)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

- [0624] 또 다른 특징에 따르면, 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 상기 (iii)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 동물에 투여하는 것을 포함한다.
- [0625] 일 태양에서, 상기 (iii)에서 열거된 항종양제의 적합한 예는 MAPK 키나제에 대해, 특히 RAS-RAF-MEK-ERK 신호 전달 캐스케이드에 또한 작용하는 작용제, 예컨대 MEK 억제제이다.
- [0626] 추가의 태양에서, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 MEK 억제제, 예컨대 셀루메티닙(ARRY-142886)을 포함하는 암의 치료에 사용하기에 적합한 병용물이 제공된다.
- [0627] 일 태양에서, 화학식 I의 화합물 및 셀루메티닙(ARRY-142886)의 상기 병용물은, 선택적으로 표준 치료 요법 (standard of care therapy)과 조합하여, MAPK 경로에 의존성인 임의의 암, 예컨대 NSCLC, 체장암 또는 CR 암의 치료에 사용하기에 적합하다.
- [0628] 화학식 I의 화합물 및 상기 (iii)에 열거된 항종양제, 특히 MAPK 키나제에, 특히 RAS-RAF-MEK-ERK 신호전달 캐스케이드에 작용하는 또 다른 작용제, 예컨대 MEK 억제제의 병용물은 KRAS 또는 BRAF에서의 더 높은 돌연변이 유병률을 갖는 종양을 치료하는 데 특히 유용할 수 있다.
- [0629] 본 발명의 특정 병용물은 본 명세서의 실시예의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 중 어느 하나 및 전술된 바와 같은 MEK 억제제, 예컨대 셀루메티닙(ARRY-142886)을 포함한다. MEK 억제제, 예컨대 셀루메티닙(ARRY-142886)과의 본 발명의 병용물에 대한 추가의 예시적인 예는 하기와 같다:
- [0630] 2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0631] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0632] (S)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0633] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0634] 2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0635] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0636] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0637] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0638] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0639] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0640] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0641] 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0642] 7-(3-클로로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온;
- [0643] 7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미

다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0644] 7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0645] (R)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0646] (R)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0647] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0648] (S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0649] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0650] (S)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0651] (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0652] (S)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0653] (S)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0654] (S)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0655] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0656] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0657] (S)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0658] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0659] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0660] (S)-7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0661] (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0662] 7-(3,4-디플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0663] (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온;

[0664] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-

6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 에탄설폰산 부가물;

[0665] (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 아디프산 부가물;

[0666] (R)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0667] (R)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0668] (R)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0669] (R)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온;

[0670] (R)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온; 및

[0671] (R)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온.

[0672] 모든 상기 병용물에서, 병용물은 또한, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 표준 치료 요법, 예컨대 상기 (i) 내지 (xi)로부터의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 다른 태양에서, 적합하게는 표준 치료가 상기 (i)로부터 선택될 수 있다.

[0673] 따라서, 본 발명의 추가의 태양에서, 암의 치료에 사용하기에 적합한 하기로 이루어진 삼중 병용물이 제공된다:

[0674] a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0675] b) 상기 (iii)으로부터 선택되는 화합물(예컨대, MAPK 키나제에 작용하는 또 다른 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0676] c) 치료하고자 하는 암에 대한 표준 치료 요법.

[0677] 적합하게는, 표준 치료 요법은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 그의 통상의 투여 계획(dosing regimen)에 따라 투여될 수 있다.

[0678] 추가의 태양에 따르면, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제와 병용된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 키트가 제공된다.

[0679] 추가의 태양에 따르면, 키트가 제공되며, 상기 키트는

[0680] a) 제1 단위 투여 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0681] b) 제2 단위 투여 형태의, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제; 및

[0682] c) 상기 제1 및 제2 투여 형태를 수용하기 위한 용기 수단을 포함한다.

[0683] 추가의 태양에 따르면, 키트가 제공되며, 상기 키트는

[0684] a) 제1 단위 투여 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0685] b) 제2 단위 투여 형태의, 본 명세서에서 상기 (i) 내지 (xi)에 열거된 것으로부터 선택되는 항종양제;

[0686] c) 상기 제1 및 제2 투여 형태를 수용하기 위한 용기 수단; 및 선택적으로

[0687] d) 사용 설명서를 포함한다.

[0688] 본 명세서에서, 용어 "병용물"이 사용되는 경우, 이것은 동시적, 개별적 또는 순차적 투여를 지칭함이 이해되어야 한다. 본 발명의 일 태양에서, "병용물"은 동시적 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 태양에서, "병용물"은 개별적 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 태양에서, "병용물"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차적 또는 개별적인 경우, 제2 성분을 투여할 때의 지연은 유익한 효과를 손실시킬 그러한 것이어서는 안 된다.

- [0689] 화학식 I의 화합물은 온혈 동물(인간을 포함함)에 사용하기 위한 치료제로서의 가치가 일차적이겠지만, 이것은 또한 ERK를 억제하는 데 요구될 때에는 어느 경우이든 유용하다. 따라서, 이것은 새로운 생물학적 시험의 개발에 그리고 새로운 약리학적 작용제에 대한 연구에 사용하기 위한 약리학적 표준물로서 유용하다.
- [0690] 개인맞춤형 건강관리(Personalised Healthcare)
- [0691] 본 발명의 또 다른 태양은 KRAS를 인코딩하는 유전자의 상태와 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 대한 감수성 사이의 연관을 확인하는 데 기초한다. 따라서, 이는 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 적합한 환자, 특히 암 환자를 선택하기 위한, 그리고/또는 치료에 대해 치료적으로 반응할 가능성이 낮은 환자의 치료를 포함으로써 불필요한 치료 및 그러한 효과적이지 않은 치료와 관련될 수 있는 임의의 부작용을 피하기 위한 기회, 방법 및 수단을 제공한다.
- [0692] 본 발명은 환자 선택 수단 및 방법(개인맞춤형 의약품 포함)에 관한 것이다. 이러한 선택은 치료하고자 하는 종양 세포가 야생형 또는 돌연변이 KRAS 유전자를 갖는지의 여부에 기초한다. 따라서, KRAS 유전자 상태는 ERK 억제제에 의한 치료에 대한 감수성의 바이오마커로서 사용될 수 있다.
- [0693] ERK 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 반응할 종양을 갖는 환자에게 풍부하거나 그를 선택할 바이오마커에 대한 명백한 필요성이 있다. 작용제에 반응할 가능성이 가장 높은 환자를 확인시켜 주는 환자 선택 바이오마커가 암의 치료에 이상적인데, 이것은 비반응성 종양을 갖는 환자의 불필요한 치료의 감소부터 그러한 작용제의 잠재적인 부작용의 감소에까지 이르기 때문이다.
- [0694] 바이오마커는 "정상적인 생물학적 과정, 발병 과정, 또는 치료적 개입에 대한 약리학적 반응의 지표로서 객관적으로 측정되고 평가되는 특성"으로 설명될 수 있다. 바이오마커는 특별한 병태 또는 질환과 연관된 임의의 확인 가능하고 측정가능한 지표이며, 여기서, 바이오마커의 존재 또는 수준과 상기 병태 또는 질환의 일부 측면(상기 병태 또는 질환의 존재, 이의 수준 또는 변화 수준, 이의 타입, 이의 병기, 이에 대한 감수성, 또는 상기 병태 또는 질환의 치료에 이용되는 약물에 대한 반응성을 포함함) 사이에는 상관성이 있다. 상기 상관성은 정성적이거나, 정량적이거나, 또는 정성적이면서 정량적일 수 있다. 전형적으로, 바이오마커는 화합물, 화합물 단편 또는 화합물 군이다. 그러한 화합물은 단백질 (및 웹티드), 핵산 및 기타 화합물을 비롯하여 유기체에서 발견되거나 유기체에 의해 생성된 임의의 화합물일 수 있다.
- [0695] 바이오마커는 예측력을 가질 수 있으며, 따라서 특정 병태 또는 질환의 존재, 수준, 타입 또는 병기(특정 미생물 또는 독소의 존재 또는 수준을 포함함), 특정 병태 또는 질환에 대한 감수성(유전적 감수성을 포함함), 또는 특정 치료(약물 치료를 포함함)에 대한 반응을 예측하거나 탐지하는 데 사용될 수 있다. 바이오마커는 연구 및 개발 프로그램의 효율을 개선시킴으로써 약물의 발견 및 개발의 미래에서 점점 더 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 바이오마커는 진단제로서, 질환 진행의 모니터로서, 치료의 모니터로서, 그리고 임상 결과의 예측자로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 다양한 바이오마커 연구 프로젝트는 특정 암 및 특정 심혈관 및 면역 질환의 마커를 확인하려고 시도 중이다. 새로운 인증 바이오마커의 개발은 건강 관리 및 약물 개발 비용의 유의한 감소 및 매우 다양한 질환 및 병태의 치료에 있어서의 유의한 개선 둘 모두를 초래할 것으로 믿어진다.
- [0696] 최선으로 임상 시험을 설계하고 대부분의 정보를 이 시험으로부터 얻기 위하여, 바이오마커가 요구될 수 있다. 상기 마커는 대리 및 종양 조직에서 측정가능할 수 있다. 이상적으로 이러한 마커는 또한 효능과 상관되며, 따라서 궁극적으로 환자 선발에 이용될 수 있다.
- [0697] 따라서, 본 발명의 이러한 측면의 기저를 이루는 기술적인 문제는 화학식 I의 화합물을 이용한 치료를 위한 환자의 계층화 수단의 확인이다. 상기 기술적인 문제는 본원의 청구범위 및/또는 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]에서 특성화된 구현예의 제공에 의해 해결된다.
- [0698] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 대한 세포의 민감성을 결정하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 세포 내의 KRAS 유전자의 상태를 결정하는 단계를 포함한다. 세포는, 세포가 돌연변이된 KRAS 유전자를 갖는 경우, 화학식 I의 화합물에 민감할 가능성이 높은 것으로 확인된다. 따라서, 돌연변이된 KRAS 유전자를 갖는 환자들이 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 특히 감수성을 나타낼 것으로 예측된다. 세포는, 화학식 I의 화합물이 세포 성장 검정에서 (세포 증식의 억제를 통해 그리고/또는 증가된 세포사를 통해) 세포수의 증가를 억제하는 경우, 화학식 I의 화합물에 민감한 것으로 규정된다. 본 발명의 방법은 어떠한 세포가 성장 억제에 의해 화학식 I의 화합물에 반응할 가능성이 더 높을지를 예측하는 데 유용하다.
- [0699] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물의 투여 여부를 결정하는 것을 포함한 화학식 I의 화합물에 대한 환자의

반응성을 결정하는 데 사용될 수 있는 방법에 부분적으로 기초한다. 구체적으로, 본 발명의 방법은 KRAS의 유전자 상태를 결정하는 것을 포함한다. 돌연변이된 KRAS 유전자의 존재는 화학식 I의 화합물과 접촉될 때 종양 세포가 성장 억제에 의해 반응할 가능성이 더 높음을 나타낸다. 따라서, KRAS 유전자 상태는 화학식 I의 화합물에 의한 치료를 위한 환자를 선택하는 데 사용될 수 있다.

[0700] "종양을 나타내는" 샘플은 단리된 실제 종양 샘플일 수 있거나, 추가로 진행된 샘플, 예를 들어 종양 샘플로부터의 PCR 증폭된 핵산의 샘플일 수 있다.

[0701] 정의:

[0702] 이 개인맞춤형 건강관리 섹션에서:

[0703] "대립 유전자"는 특정 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열에 의해 다른 형태와 구별되는 특정 형태의 유전자좌를 나타낸다.

[0704] "증폭 반응"은 비-표적 핵산에 비하여 표적 핵산을 특정하게 증폭시키는 핵산 반응이다. 폴리머라아제 연쇄 반응(polymerase chain reaction; PCR)은 잘 알려진 증폭 반응이다.

[0705] 본원에서 "암"은 신생물 표현형으로의 세포의 형질전환에서 생기는 신생물 성장을 나타내도록 사용된다. 그러한 세포의 형질전환은 흔히 유전자 돌연변이를 포함한다.

[0706] "유전자"는 프로모터, 엑손, 인트론, 및 발현을 제어하는 5' 또는 3' 측면 영역 내에(유전자의 전사되는 부분 내에 위치하는 것은 아님) 위치할 수 있는 다른 서열 요소를 포함하는 RNA 생성물의 조절된 생합성을 위한 모든 정보를 포함하는 DNA의 절편이다.

[0707] "유전자 상태"는 유전자가 야생형인지 아닌지를(즉, 돌연변이형인지를) 나타낸다.

[0708] "표지체"는 분석 샘플에서의 표적 폴리뉴클레오티드의 존재를 나타내는 검출가능한 신호를 생성할 수 있는 조성물을 나타낸다. 적합한 표지체는 방사성 동위 원소, 뉴클레오티드 발색단, 효소, 기질, 형광 분자, 화학발광 모이어티(moiety), 자성 입자, 생물발광 모이어티 등을 포함한다. 이와 같이, 표지체는 분광학적 방법, 광화학적 방법, 생화학적 방법, 면역화학적 방법, 전기적 방법, 광학적 방법 또는 화학적 방법에 의해 검출가능한 임의의 조성물이다.

[0709] "비-동의 변이(non-synonymous variation)는 특유한 (변경된) 폴리펩티드 서열을 생성하는 유전자의 코딩 서열에서의 변이(변화) 또는 상기 코딩 서열의 중첩을 나타낸다. 이러한 변이는 단백질 기능에 영향을 줄 수 있거나 주지 않을 수 있으며 미스센스(missense) 변이체(하나의 아미노산이 또 다른 것으로 치환됨), 넌센스(nonsense) 변이체(조숙(premature) 종결 코돈의 생성으로 인하여 절두형(truncated) 폴리펩티드를 생성함) 및 삽입/결실 변이체를 포함한다.

[0710] "동의 변이"는 코딩된 폴리펩티드의 서열에 영향을 주지 않는 유전자의 코딩 서열에서의 변이(변화)를 나타낸다. 이러한 변이는 단백질 기능에 (예를 들어 유전자의 발현의 변경에 의해) 간접적으로 영향을 줄 수 있지만, 반대의 증거가 부재하여 일반적으로 무해한 것으로 추정된다.

[0711] "핵산"은 자연에서 발견되는 천연 핵산 및/또는 변형된 골격 또는 염기를 갖는 변형된 인공 핵산을 비롯한 단일 가닥 또는 이중 가닥 DNA 및 RNA 분자를 나타내며, 이는 본 기술 분야에 공지된 바와 같다.

[0712] "프라이머"는 복제될 핵산 가닥에 상보성인 프라이머 신장 생성물의 합성을 위한 개시점으로서 작용할 수 있는 단일 가닥 DNA 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 프라이머의 길이 및 서열은 신장 생성물의 합성을 프라이밍할 수 있도록 하는 것이어야 한다. 전형적인 프라이머는 표적 서열에 실질적으로 상보성인, 길이가 적어도 약 7개 뉴클레오티드인 서열을 포함하지만, 약간 더 긴 프라이머가 바람직하다. 대개 프라이머는 약 15개 내지 26개의 뉴클레오티드를 포함하지만 더 길거나 더 짧은 프라이머가 또한 이용될 수 있다.

[0713] "다형성 부위(polymorphic site)"는 적어도 2개의 대안적인 서열이 집단에서 발견되는 유전자좌 내의 위치이다.

[0714] "다형성(polymorphism)"은 다형성 부위에서 개체에서 관찰되는 서열 변이를 나타낸다. 다형성은 뉴클레오티드의 치환, 삽입, 결실 및 미소부수체(microsatellite)를 포함하며, 유전자 발현 또는 단백질 기능의 탐지가능한 상이함으로 이어질 수 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다. 발현 또는 단백질 기능에 대한 영향의 증거의 부재 하에서, 비-동의 변이체를 포함하는 흔한 다형성(common polymorphism)은 일반적으로 야생형 유전자 서열의 정의 내에 포함되는 것으로 간주된다. 인간 다형성의 카탈로그 및 연관된 주석(확인, 관찰된 빈도, 및 질환 연관성을

포함함)이 NCBI (dbSNP: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)에 의해 유지된다. 유전자 서열의 맥락에서 사용될 때의 "다형성"이라는 용어는 고체 상태의 화합물 형태의 맥락에서 사용될 때의 "다형성"(이는 화합물의 결정성 또는 무정형 특질임)이라는 용어와 혼동되어서는 안 됨을 주지하도록 한다. 당업자라면 의도된 의미를 그의 맥락에 의해 이해할 것이다.

- [0715] "프로브"는 검출할 대립 유전자의 표적 서열에 대하여 정확하게 상보성인 서열을 갖는 단일 가닥 서열-특이적 올리고뉴클레오티드를 나타낸다.
- [0716] "반응"은 환자를 하기 2개의 주요 군으로 분류하는 것을 포함하는, 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST)에 따라 취해진 측정치에 의해 정의된다: 부분적인 반응 또는 안정한 질환을 나타내는 환자 및 진행성 질환의 징후를 나타내는 환자.
- [0717] "엄격한 혼성화 조건"은 50% 포름아미드, 5x SSC(750 mM NaCl, 75 mM 트리소듐 시트레이트), 50 mM 인산나트륨(pH 7.6), 5x 덴하르트 용액(Denhardt's solution), 10% 텍스트란 설페이트, 및 20 pg/ml의 변성된, 전단된 연어 정자(denatured, sheared salmon sperm) DNA를 포함하는 용액 중에서 42°C에서 하룻밤 인큐베이션한 후에 약 65°C에서 0.1x SSC 중에서 필터의 세척을 수행하는 것을 지칭한다.
- [0718] "생존성"은 환자의 전체 생존성(overall survival) 및 무진행 생존성(progression-free survival)을 포함한다.
- [0719] "전체 생존성"(OS)은 약물 투여 개시로부터 임의의 원인에 의한 사망까지의 시간으로 정의된다. "무진행 생존성"(PFS)은 약물 투여 개시로부터 진행성 질환의 첫 번째 출현 또는 임의의 원인에 의한 사망까지의 시간으로 정의된다.
- [0720] 일 태양에 따르면, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 적합한 암 환자를 선택하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0721] (a) 암 환자를 검사하여 환자의 종양 내의 KRAS 유전자가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지를 결정하는 단계; 및 이에 기초하여 화학식 I의 화합물에 의해 치료할 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0722] 일 구현예에서, 환자의 종양 내의 KRAS 유전자의 상태는 상기 환자로부터 획득된 생물학적 샘플로부터 결정된 것이다. 일 구현예에서, 생물학적 샘플은 종양 세포 함유 샘플이다. 일 구현예에서, 생물학적 샘플은 종양 DNA를 함유하는 것, 예컨대 혈액 샘플이다. 본 발명의 일 태양에 따르면, 화학식 I의 화합물에 의해 치료할 환자를 선택하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자로부터 종양 세포 또는 종양 세포로부터 유래되는 핵산을 포함하는 샘플을 획득하는 단계; 환자의 종양 세포 내의 KRAS 유전자가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지를 결정하는 단계; 및 이에 기초하여 화학식 I의 화합물에 의해 치료할 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0723] 본 방법은 실제 환자 샘플의 단리 단계를 포함하거나 제외시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 태양에 따르면, 화학식 I의 화합물에 의해 치료할 환자를 선택하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자로부터 미리 단리된 종양 세포 또는 핵산 함유 샘플 내의 KRAS 유전자가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지를 결정하는 단계; 및 이에 기초하여 화학식 I의 화합물에 의해 치료할 환자를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0724] 일 구현예에서, 환자는, 종양 세포가 돌연변이 KRAS 유전자를 가질 경우, 화학식 I의 화합물에 의한 치료를 위해 선택된다.
- [0725] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 화학식 I의 화합물에 대한 환자의 반응성을 예측하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자의 종양 세포 내의 KRAS 유전자가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지를 결정하는 단계; 및 이에 기초하여 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 대한 환자의 반응성을 예측하는 단계를 포함한다.
- [0726] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 암으로 이환된 인간 환자에서 화학식 I의 화합물에 의한 치료의 유효성의 가능성을 결정하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자의 종양 세포 내의 KRAS 유전자(들)가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지를 결정하는 단계; 및 이에 기초하여 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 대한 환자의 반응성을 예측하는 단계를 포함한다.
- [0727] 본 발명의 목적을 위하여, 야생형의 유전자 상태는 그 유전자의 정상적이거나 적절한 발현 및 코딩된 단백질의 정상적인 기능을 나타내고자 한다. 이와는 대조적으로, 돌연변이 상태는 비정상적이거나 부적절한 유전자 발현, 또는 기능이 변경된 단백질의 발현을 나타내고자 하며, 이는 (본원에 기술된 바와 같이) 암에서의 돌연변이형 KRAS의 공지된 역할과 일치한다. 돌연변이, 증폭, 결실, 게놈 재배열, 또는 메틸화 프로파일의 변화를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 많은 유전적 또는 후생적 변화가 돌연변이 상태로 이어질 수 있다. 그러나, 그럼에

도 불구하고 이러한 변화가 정상 단백질, 또는 기능적으로 동등한 변이체의 적절한 발현으로 이어진다면, 유전자 상태는 야생형으로 간주된다. 전형적으로 기능적 돌연변이 유전자 상태로 이어지지 않는 변이체의 예는 동의 코딩 변이체 및 흔한 다형성(동의 또는 비-동의)을 포함한다. 하기에 논의된 바와 같이, 유전자 상태는 기능 분석에 의해 평가될 수 있거나, 또는 이것은 기준 서열로부터의 탐지된 편차의 성질로부터 추정될 수 있다.

[0728] 특정 구현예에서, KRAS 유전자의 야생형 또는 돌연변이 상태는 그 유전자에서의 비-동의 핵산 변이의 존재 또는 부재에 의해 결정된다. 주석적 기능적 효과가 전혀 없는 공지된 흔한 다형성에 상응하는 관찰된 비-동의 변이는 돌연변이체의 유전자 상태에 기여하지 않는다.

[0729] KRAS 유전자 응행 수탁 상세: KRAS NM_004985

[0730] KRAS 및 KRAS 단백질 서열에 대하여 개시된 유전자 및 mRNA 서열은 각각 대표적인 서열임이 명백할 것이다. 정상 개체에서, 각각의 유전자의 두 카피(copy), 즉 모계 및 부계 카피가 있으며, 이는 약간의 서열 상이성을 가질 가능성이 있고, 게다가, 집단 내에서, 유전자 서열의 다수의 대립 유전자 변이체가 존재할 것이다. 야생형으로 간주되는 다른 서열들은 핵산 서열에 대한 하나 이상의 동의 변화(상기 변화는 코딩된 단백질 서열을 변경시키지 않음), 단백질 서열을 변경시키지만 단백질 기능에 영향을 주는 것은 아닌 비-동의성의 흔한 다형성(예를 들어, 생식세포계(germ-line) 다형성), 및 인트론 비-스플라이스-부위 서열의 변화를 보유하는 것을 포함한다.

[0731] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 암으로 이환된 인간 환자에서 화학식 I의 화합물에 의한 치료의 유효성의 가능성을 결정하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 야생형 유전자와 대비하여 상기 환자의 KRAS 유전자 내의 적어도 하나의 비-동의 핵산 변이(non-synonymous nucleic acid variance)의 존재 또는 부재를 검출하는 단계를 포함하며, KRAS 유전자 내의 적어도 하나의 체세포 비-동의 핵산 변이의 존재는 화학식 I의 화합물에 의한 치료가 효과적일 가능성이 높음을 나타낸다.

[0732] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 대한 개체의 감수성을 평가하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은

[0733] (i) 개체로부터 종양 세포 핵산 내의 KRAS 유전자의 비-동의 돌연변이 상태를 결정하는 단계; 및

[0734] (ii) 종양 세포 내의 KRAS 유전자의 비-동의 돌연변이 상태를 참조하여 화학식 I의 화합물에 의한 치료에 대해 개체의 감수성 가능성(likely susceptibility)을 결정하는 단계를 포함한다.

[0735] KRAS의 유전자 상태를 결정하기 위하여 당업자가 이용할 수 있는 다수의 기술이 있다. 유전자 상태는 핵산 서열의 결정에 의해 결정될 수 있다. 이것은 전장 유전자의 직접적 서열결정 또는 유전자 내의 특정 부위, 예를 들어 흔히 돌연변이된 부위의 분석을 통한 것일 수 있다.

[0736] KRAS 유전자가 야생형 또는 돌연변이체 어느 것인지의 여부를 결정하기 위한 대체 수단은 전사된 유전자의 기능을 평가하는 것이다. 이러한 KRAS 유전자의 기능적 돌연변이는 손상된 GTP 가수분해 능력을 갖는 단백질을 생성한다. 돌연변이 KRAS는 활성인 GTP-결합된 상태를 지속하여, Raf, PI3K 및 Ral 경로의 활성화를 포함하지만 이로 한정되지 않는, 세포에서의 경로의 하류 신호전달의 구성적 및 탈조절된 자극을 초래한다.

[0737] 세포에서 발현될 때 KRAS 변이체의 기능적 상태를 평가하기 위한 검정은 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다:

[0738] (i) Raf1의 Ras 결합 도메인(Ras binding domain; RBD)에 대한 증가된 결합;

[0739] (ii) 인산화된 ERK1/2, MEK1/2, 또는 Akt의 증가된 수준;

[0740] (iii) KRAS의 변이체로 형질감염된 NIH-3T3 세포의 증가된 복제 및 콜로니 형성.

[0741] 샘플

[0742] 유전자 상태에 대하여 테스트할 환자의 샘플은 개체로부터 수득되거나 수득가능한 임의의 종양 조직, 종양 세포 함유 또는 종양 핵산 함유 샘플일 수 있다. 테스트 샘플은 편리하게는 혈액, 구강 면봉 채취물(mouth swab), 생검체, 또는 개체로부터 수득되는 다른 체액 또는 조직의 샘플이다. 특정한 예는 하기를 포함한다: 순환 종양 세포, 혈장 또는 혈청 중의 순환 DNA, 난소암 환자의 복수액으로부터 단리된 세포, 폐 내의 종양 환자의 폐 담, 유방암 환자로부터의 세침 흡인물(fine needle aspirate), 소변, 말초 혈액, 세포 스크레이핑(scraping), 모낭, 피부 편치(punch) 또는 협측 샘플.

[0743] 테스트 샘플은 동등하게는 테스트 샘플에서의 서열에 상응하는 핵산 서열일 수 있음이, 즉, 샘플 핵산의 당해

영역의 전부 또는 일부는 분석 전에 먼저 임의의 편리한 기술, 예를 들어 폴리미라아제 연쇄 반응 (PCR)을 이용하여 증폭될 수 있음이 인정된다. 핵산은 계놈 DNA 또는 분획화 또는 전체 세포 RNA일 수 있다. 특정 구현예에서, RNA는 전체 세포 RNA이며, 랜덤(random) 프라이머 또는 폴리 A 프라이머를 이용하여 제1 가닥 cDNA의 표지를 위한 주형으로서 직접적으로 사용된다. 테스트 샘플 중의 핵산 또는 단백질은 표준 방법에 따라 샘플로부터 추출될 수 있다(문헌[Green & Sambrook, Eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 4th edition, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.] 참조).

[0744] 본 발명의 진단 방법은 개체 또는 환자로부터 이전에 취해진 샘플을 이용하여 착수될 수 있다. 그러한 샘플은 냉동에 의해 보존되거나 또는 포르말린-파라핀 또는 기타 매체에서 고정되고 매립될 수 있다. 대안적으로, 신선 종양 세포 함유 샘플이 수득되어 사용될 수 있다.

[0745] 본 발명의 방법은 임의의 종양으로부터의 세포를 사용하여 적용될 수 있다. 화학식 I의 화합물에 의해 치료하기에 적합한 종양은 상기에 기재되어 있다.

핵산의 검출 방법

[0747] 본 발명의 맥락에서, 돌연변이형 KRAS 핵산의 검출을 이용하여 약물 치료에 대한 반응을 예측할 수 있다. 이들 유전자에서의 돌연변이는 DNA 수준에서 일어나기 때문에, 본 발명의 방법은 계놈 DNA에서의 돌연변이 또는 변동과, 전사체 및 단백질 그 자체의 검출을 기반으로 할 수 있다. 탐지된 돌연변이가 실제로 대상체에서 발현된다는 것을 보장하기 위하여, 전사체 및/또는 폴리펩티드의 분석에 의해 계놈 DNA에서의 돌연변이를 확인하는 것이 바람직할 수 있다.

[0748] 유전자에서의 하나 이상의 위치에서의 변이형 뉴클레오티드의 존재 또는 부재를 탐지하는 데 이용될 수 있는 다수의 분석 절차가 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 일반적으로, 대립 유전자 변이의 탐지는 돌연변이 식별 기술, 선택적으로 증폭 반응(예컨대 폴리미라아제 연쇄 반응을 기반으로 하는 것) 및 선택적으로 신호 생성 시스템을 필요로 한다. 본 기술 분야에서 이용가능한 다수의 돌연변이 탐지 기술이 있으며, 이것은 본 기술 분야에서 다수 이용가능한 신호 생성 시스템과 조합되어 이용될 수 있다. 대립 유전자 변이의 많은 탐지 방법은 문헌[Nollau et al., *Clin. Chem.*, 1997, 43, 1114-1120]; 문헌[Anderson SM. *Expert Rev Mol Diagn.*, 2011, 11, 635-642]; 문헌[Meyerson M. et al., *Nat Rev Genet.*, 2010, 11, 685-696]에; 그리고 표준 교과서, 예를 들어 문헌["Laboratory Protocols for Mutation Detection", Ed. by U. Landegren, Oxford University Press, 1996] 및 문헌["PCR", 2nd Edition by Newton & Graham, BIOS Scientific Publishers Limited, 1997]에서 개관된다.

[0749] 상기에 나타낸 바와 같이, 암환자에서의 KRAS 유전자에서의 특정한 변동 또는 복수의 변동들의 존재 또는 부재의 결정은 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 그러한 테스트는 흔히 생물학적 샘플, 예를 들어 조직 생검체, 소변, 대변, 담, 혈액, 세포, 조직 스크레이핑, 유방 흡인물 또는 기타 세포 물질로부터 수집된 DNA 또는 RNA를 이용하여 수행되며, PCR, 대립 유전자-특이적 프로브를 이용한 혼성화, 효소적 돌연변이 탐지, 미스매치의 화학적 절단, 질량 분광법 또는 DNA 서열결정 (미니서열결정(minisequencing)을 포함함)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0750] 적합한 돌연변이 탐지 기술은 증폭 불응성 돌연변이 시스템(amplification refractory mutation system; ARMSTM), 증폭 불응성 돌연변이 시스템 선형 연장(amplification refractory mutationsystem linear extension; ALEXTM), 경쟁적 올리고뉴클레오티드 프라이밍 시스템(competitive oligonucleotide priming system; COPS), 택맨(Taqman), 몰레클러 비컨즈(Molecular Beacons), 제한효소 단편 길이 다형성(restriction fragment length polymorphism; RFLP), 및 제한효소 부위 기반 PCR 및 형광 공명 에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer; FRET) 기술을 포함한다.

[0751] 특정 구현예에서, 바이오마커 유전자 내의 뉴클레오티드(들)의 결정에 이용되는 방법은 다음으로부터 선택된다: 대립 유전자-특이적 증폭(대립 유전자 특이적 PCR) - 예컨대 증폭 불응성 돌연변이 시스템(ARMS), 서열결정, 대립 유전자 식별 분석법, 혼성화, 제한효소 단편 길이 다형성(RFLP) 또는 올리고뉴클레오티드 라이케이션 분석법 (oligonucleotide ligation assay; OLA).

[0752] 샘플로부터의 분석용 핵산의 생성은 일반적으로 핵산 증폭을 필요로 한다. 많은 증폭 방법은 효소적 연쇄 반응(예컨대 폴리미라아제 연쇄 반응, 리가아제 연쇄 반응 또는 자가-유지 서열 복제)에 의존하거나 이것이 클로닝

된 벡터의 전부 또는 일부의 복제로부터의 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 증폭은, 예를 들어 폴리머라 아제 연쇄 반응이 나타내는 바와 같이, 기하급수적 증폭(exponential amplification)이다.

[0753] 많은 표적 및 신호 증폭 방법이 문헌에 기술되었으며, 예를 들어 이러한 방법의 일반적 개관이 문헌[Landegren, U. , et al., Science, 1988 242, 229-237] 및 문헌[Lewis, R., Genetic Engineering News 1990, 10, 54-55]에 기술되었다. 이러한 증폭 방법은 본 발명의 방법에서 이용될 수 있으며, 폴리머라아제 연쇄 반응(PCR), 원위치 PCR, 라이가아제 증폭 반응(ligase amplification reaction; LAR), 라이가아제 혼성화, Q β 박테리오파지 레플리카아제, 전사-기반 증폭 시스템(transcription-based amplification system; TAS), 전사체 서열결정을 이용한 게놈 증폭(genomic amplification with transcript sequencing; GAWTS), 핵산 서열-기반 증폭(nucleic acid sequence-based amplification; NASBA) 및 원위치 혼성화를 포함한다. 다양한 증폭 기술에서 사용하기에 적합한 프라이머는 본 기술 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0754] 폴리머라아제 연쇄 반응(PCR) PCR은 특히 미국 특허 제4,683,195호 및 미국 특허 제4,683,202호에 개시된 핵산 증폭 방법이다. PCR은 DNA 폴리머라아제에 의해 생성되는 프라이머 연장 반응의 반복된 사이클로 이루어진다. 표적 DNA는 열변성되고, 증폭시킬 DNA의 반대 가닥들 상의 표적 서열을 브래킷하는(bracket) 두 올리고뉴클레오티드가 혼성화된다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 DNA 폴리머라아제와 함께 사용하기 위한 프라이머가 된다. DNA는 양 가닥의 두 번째 카피를 만들도록 프라이머 연장에 의해 카피된다. 열변성, 프라이머 혼성화 및 연장의 사이클의 반복에 의해, 표적 DNA는 약 2시간 내지 4시간 후에 백만배 이상으로 증폭될 수 있다. PCR은 분자생물학 도구이며, 이는 증폭 결과를 결정하기 위한 탐지 기술과 함께 이용되어야 한다. PCR의 장점은 이것이 표적 DNA의 양을 대략 4시간 후에 백만배 내지 십억배만큼 증폭시킴으로써 민감성을 증가시킨다는 것이다. PCR은 진단적 맥락에서 임의의 공지된 핵산을 증폭시키는 데 이용될 수 있다 (문헌[Mok et al., Gynaecologic Oncology, 1994, 52: 247-252,]).

[0755] 대립 유전자 특이적 증폭 기술, 예컨대 증폭 불응성 돌연변이 시스템(ARMSTM)(문헌[Newton et al., Nucleic Acids Res., 1989, 17, 2503-2516])은 또한 단일 염기 돌연변이의 탐지에 이용될 수 있다. 적절한 PCR 증폭 조건 하에, 프라이머의 3'-말단에 위치하는 단일 염기 미스매치는 완벽하게 매칭된 대립 유전자의 우선적 증폭에 충분하며(상기 문헌[Newton et al., 1989]), 이는 밀접하게 관련된 종들의 식별을 허용한다. 상기에 기술된 프라이머들을 이용하는 증폭 시스템의 기반은 미스매치된 3'-잔기를 갖는 올리고뉴클레오티드가 적절한 조건 하에서 PCR에서 프라이머로서의 기능을 하지 않는다는 것이다. 이러한 증폭 시스템은 아가로스 젤 전기영동 후 단지 반응 혼합물들의 점검에 의해 유전자형 분석을 허용한다.

[0756] 증폭 생성물의 분석은 자동 및 수동 젤 전기영동, 질량 분광법 등을 비롯하여, 그의 크기에 따라 증폭 생성물을 분리할 수 있는 임의의 방법을 이용하여 수행될 수 있다.

[0757] 핵산 단리 방법, 증폭 방법 및 분석 방법은 당업자에게 통상적이며, 프로토콜의 예는 예를 들어 문헌[Green & Sambrook, Eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (2012, 4th edition, Vol. 1-3, ISBN 9781936113422), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.]에서 찾아질 수 있다. PCR 증폭에서 사용되는 방법에 대한 특히 유용한 프로토콜의 출처로는 문헌[PCR (Basics: From Background to Bench) by M. J. McPherson, S. G. Mailer, R. Beynon, C. Howe, Springer Verlag; 1st edition (October 15, 2000), ISBN: 0387916008]이 있다.

[0758] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 돌연변이 KRAS 유전자를 갖는 것으로 확인된 종양 세포를 갖는 암 환자를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0759] 본 발명의 또 다른 태양에 따르면, 돌연변이 KRAS 유전자를 포함하는 것으로 확인된 종양 세포를 갖는 암을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다.

[0760] 또 다른 추가의 구현예에서, 본 발명은 돌연변이 KRAS 유전자를 포함하는 것으로 확인된 종양 세포를 갖는 암의 예방 및 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0761] 상기의 모든 태양에 있어서, 결정/확인된 KRAS의 돌연변이 형태는 유전자 전체에 걸쳐 모든 위치에 존재한다.

[0762] 추가의 태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 BRAF 돌연변이 암을 치료하는 데 유용할 수 있다. 이 개인맞춤형 건강관리 섹션 내에서 위에 제공된 KRAS 돌연변이 암에 대한 정보는 유전자 은행(Gene Bank) 수탁(Accession) 상세 이외의 BRAF 저항성 암에도 유사하게 적용될 수 있다. BRAF 유전자 은행 수탁 상세: BRAF NM_004333.

도면의 간단한 설명

[0763]

도 1은 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휠산 부가물, 형태 1(실시예 18a)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 2는 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 에탄설휠산 부가물, 형태 1(실시예 18a)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 3은 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1(실시예 34)의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도 4는 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1(실시예 34)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 5는 A549 이종이식편 모델에서의 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18a에 의한 종양 성장 억제를 나타낸다.

도 6: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된(fitted) 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도 7: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도 8: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(excess heatmap)(상승작용).

도 9: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도 10: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도 11: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).

도 12: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도 13: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도 14: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).

도 15: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도 16: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도 17: 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트

맵(상승작용).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0764] 실시예

[0765] 이제, 하기 실시예에서 본 발명을 예시할 것이며, 하기 실시예에서는 일반적으로:

[0766] (i) 작동은, 달리 언급되지 않는 한, 상온에서, 즉 17 내지 25°C의 범위에서 그리고 불활성 가스, 예컨대 질소의 분위기 하에서 수행하였고;

[0767] (ii) 증발은 진공 중에서 회전 증발에 의해 또는 Genevac 장비 또는 Biotage v10 증발기를 이용하여 수행하고, 후처리(work-up) 절차는 여과에 의한 잔류 고체의 제거 후에 수행하였고;

[0768] (iii) 플래시 크로마토그래피 정제는 사전패킹된(prepacked) RediSep Rf Gold™ 실리카 컬럼(20 내지 40 μm , 구형 입자), GraceResolv™ 카트리지(Davilisil® 실리카) 또는 Silicycle 카트리지(40 - 63 μm)를 사용하여 자동화 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 또는 Teledyne Isco CombiFlash® Companion® 상에서 수행하였고;

[0769] (iv) 분취용 크로마토그래피는 UV 집광을 갖는 Gilson 분취용 HPLC 기기 상에서 수행하였고;

[0770] (v) 키랄 분취용 크로마토그래피는 UV 집광을 갖는 Gilson 기기(233 주입기/분획 수집기, 333 및 334 펌프, 155 UV 검출기), 또는 Knauer K2501 UV 검출기를 갖는 Interchim PuriFlash 4250-250 시스템 또는 Novasep LC50 시스템 상에서 수행하였고;

[0771] (vi) 존재하는 경우, 수율은 반드시 달성 가능한 최대치는 아니고;

[0772] (vii) 일반적으로, 화학식 I의 최종 생성물의 구조는 핵자기 공명(NMR) 분광법에 의해 확인하였고; NMR 화학 시프트 값은 델타 스케일로 측정하였고(양성자 자기 공명 스펙트럼은 Bruker Avance 500(500 MHz) 또는 Bruker Avance 400(400 MHz) 기기를 사용하여 결정하였음); 측정은, 달리 명시되지 않는 한, 상온에서 실시하였고; 하기의 약어를 사용하였으며: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; dd, 이중 이중선; ddd, 이중 이중 이중선; dt, 이중 삼중선; bs, 넓은 단일선; 여기서, "DMSO"는 NMR에서 사용되는 용매를 지칭하여, d6-DMSO인 것으로 이해되고;

[0773] (viii) 일반적으로, 화학식 I의 최종 생성물은 또한 액체 크로마토그래피(LCMS 또는 UPLC)에 이어서 질량 분석에 의해 특성화하였고; UPLC는 1.50 분(평형이 초기 조건 등으로 되돌아오는 데 걸리는 시간과 함께 총 이동시간(runtime) 1.70 분)에 걸쳐 97% A + 3% B 내지 3% A 내지 97% B의 용매 시스템(여기서, A = 물 중 0.1% 포름산(산 작업물(acid work)의 경우) 또는 물 중 0.1% 암모니아(염기 작업물(base work)의 경우), B = 아세토니트릴)을 사용하여 1 ml/분의 유량으로 Waters SQ 질량 분석기를 구비한 Waters UPLC(컬럼 온도 40, UV = 220 내지 300 nm, 질량 분석 = 양이온/음이온 모드 교체를 갖는 ESI)를 사용하여 수행하였다. 산 분석의 경우, 사용된 컬럼은 Waters Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1 x 50 mm였고, 염기 분석의 경우, 사용된 컬럼은 Waters Acquity BEH 1.7 μm 2.1 x 50 mm였고; LCMS는 0.5 분의 유지시간을 두고서 4 분에 걸쳐 1.1 ml/분의 유량(95% A 내지 95% B)으로 Waters ZQ ESCi 질량 분석기 및 Phenomenex Gemini -NX(50 x 2.1 mm 5 μm) 컬럼을 구비한 Waters Alliance HT (2795)를 사용하여 수행하였다. 개질체는, 그것이 산성 또는 염기성 방법 어느 것인지에 따라, 일정한 5% C(50:50 아세토니트릴:물 중 0.1% 포름산) 또는 D(50:50 아세토니트릴:물 중 0.1% 수산화암모늄(0.88 SG))로 유지한다.

[0774] (ix) 이온 교환 정제는 일반적으로 SCX-2(Biotage, 프로필설폰산 작용화된 실리카, 삼작용성 실란을 사용하여 제조됨, 말단-캡핑되지 않음) 카트리지를 사용하여 수행하였다.

[0775] (x) 중간체 순도는 박층 크로마토그래피, 질량 분석, HPLC(고성능 액체 크로마토그래피) 및/또는 NMR 분석에 의해 평가하였다.

[0776] (xi) X-선 분말 회절은 Bruker D4를 사용하여 수행하였다. X-선 분말 회절분석도는 결정질 재료의 샘플을 Bruker 규소 단결정(SSC) 웨이퍼 마운트 상에 마운팅하고, 샘플을 현미경 슬라이드를 이용하여 박층으로 펼침으로써 결정하였다. 샘플을 (계수 통계(counting statistics)를 개선하기 위하여) 30 rpm으로 회전시키고, 이것에 40 kV 및 40 mA에서 작동되는 구리 미세 장초점(long-fine focus) 투브에 의해 발생된, 파장이 1.5418 옹스트롬인 X-선을 조사하였다. 시준된 X-선 광원을 V20으로 설정된 자동 가변 발산 슬릿에 통과시키고, 반사된 방사

선을 5.89 mm 산란방지 슬릿 및 9.55 mm 검출기 슬릿을 통해 지향시켰다. 샘플을 0.02° 증분당 공칭 0.12 초 노출로 2° 내지 40° 2θ의 스캔 범위에 걸쳐 Θ - 2θ 구성으로 반사 기하형태에서 측정하였다. 이 기기는 위치 감지 검출기(Position sensitive detector)(Lynxeye)에 구비하였다. X-선 분말 회절의 당업자는 피크의 상대 세기가, 예를 들어 단일이 아닌 종횡비 및 크기가 30 마이크로미터 초파인 알갱이에 의해 영향을 받을 수 있음을 이해할 것인데, 이들은 샘플의 분석에 영향을 줄 수 있는 것들이다. 당업자는 또한 반사 위치가, 샘플이 회절계에 놓여지는 정확한 높이 및 회절계의 제로 보정에 의해 영향을 받을 수 있음을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평면성이 또한 미소한 효과를 가질 수 있다. 따라서, 제시된 회절 패턴 데이터는 절대적인 값으로 취해져서는 안 된다.

- [0777] (xii) 시차 주사 열량측정(DSC)은 TA Instruments Q2000 DSC를 사용하여 수행하였다. 전형적으로, 뚜껑을 구비한 표준 알루미늄 팬 내에 담긴 5 mg 미만의 재료를 분당 10°C의 일정 가열 속도로 25°C 내지 300°C의 온도 범위에 걸쳐 가열하였다. 질소를 사용한 폐지 가스를 사용하였다 - 분당 유량 50 ml.
- [0778] (xiii) 하기의 약어를 사용하였다:-
- [0779] 제2 세대 XantPhos 전촉매 클로로[(4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)
- [0780] 18-크라운-6 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타데칸
- [0781] aq. 수성
- [0782] atm 대기압 단위
- [0783] Boc *tert*-부톡시카르보닐
- [0784] BrettPhos 제3 세대 전촉매 [2-(디-1-아다만틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-3,6-디메톡시바이페닐][2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
- [0785] CDCl_3 중수소화클로로포름
- [0786] DAST (디에틸아미노)황 트리플루오라이드
- [0787] DCM 디클로로메탄
- [0788] DIEA N,N-디이소프로필에틸아민
- [0789] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0790] DMF 디메틸포름아미드
- [0791] DMSO 디메틸 살포사이드
- [0792] DSC 시차 주사 열량측정법
- [0793] EtOH 에탄올
- [0794] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0795] IPA 이소-프로필알코올
- [0796] MeOH 메탄올
- [0797] MeTHF *rac*-2-메틸테트라하이드로푸란
- [0798] NBS N-브로모석신이미드
- [0799] Pd_2dba_3 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)
- [0800] rt/RT 실온
- [0801] sat. 포화
- [0802] SEM-C1 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드
- [0803] TEA 트리에틸아민

[0804] THF 테트라하이드로푸란

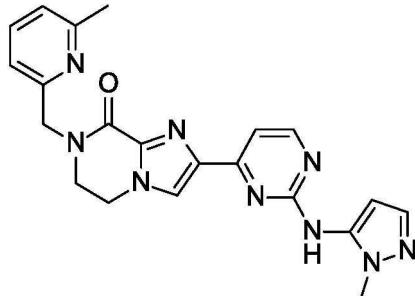
[0805] Tos 토실

[0806] XPhos 제2 세대 전족매 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)

[0807] XRPD X-선 분말 회절

[0808] 실시예 1

[0809] 2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

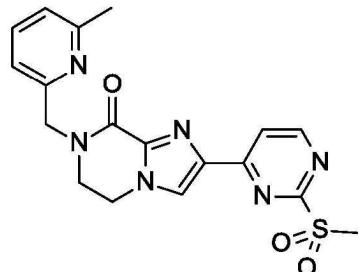


[0810]

[0811] NaH(12.05 mg, 0.50 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 THF(1.5 mL) 중 7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(메틸설포닐)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 1; 100 mg, 0.25 mmol) 및 N-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)포름아미드(중간체 2; 94 mg, 0.75 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. EtOH(2 mL)을 첨가하고, 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭(quenching)하고, EtOAc(30 x 25 mL) 중으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조생성물(crude product)을 수득하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(0.1% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로(decreasingly) 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 1; 40 mg, 38%)을 수득하였다. ¹HNMR (300 MHz, DMSO, 26°C) δ 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.84-3.88 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 4.76 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.38 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 416.

[0812] 중간체 1

[0813] 7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(2-(메틸설포닐)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

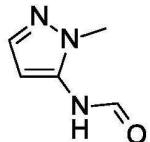


[0814]

[0815] 과황산칼륨(1.01 g, 3.75 mmol)을 질소 하에서 25°C에서 MeOH(5 mL) 중 7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(2-(메틸티오)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 3; 275 mg, 0.75 mmol)에 일부 씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 40°C까지 가열하고, 추가 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석시키고, 물(25 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서

7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(2-(메틸설포닐)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 1; 210 mg, 70%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 26°C) δ 2.50 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 4.86 (2H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.05 (1H, d). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$.

[0816] 중간체 2

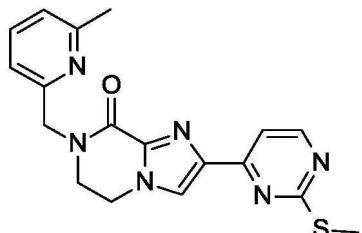
[0817] *N*-(1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)포름아미드

[0818]

포름산(3.1 mL, 67.35 mmol)을 아세트산 무수물(7.7 mL, 75.42 mmol)에 첨가하여 무색 용액을 생성하였다. 생성된 용액을 45°C에서 45 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(2 g, 20.59 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)의 혼합물에 끊고, 반응 혼합물을 포화 K_2CO_3 를 사용하여 pH 8로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc(6 x 50 mL)로 추출하고, 물(2 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 백색 고체로서 원하는 생성물 *N*-(1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)포름아미드(중간체 2; 1.21 g, 47%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 26°C) 3.80 (3H, s), 6.11 (1H, s), 7.44 (2H, s), 8.35 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 126$.

[0820] 중간체 3

[0821] 7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(2-(메틸티오)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

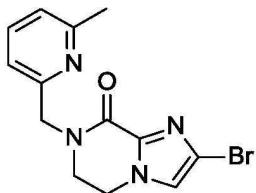


[0822]

4-트리부틸스타닐-2-티오메틸파리미딘(2.66 g, 6.41 mmol)을 질소 하에서 DMF(5 mL) 중 2-브로모-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 4; 1.87 g, 5.82 mmol) 및 Pd-118([1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II))(0.204 g, 0.29 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 마이크로파 반응기 내에서 150°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, 순차적으로 물(50 mL x 2)로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 C18-플래시 크로마토그래피(용리 구배: 물 중 0 내지 50% MeCN)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시키, 희색 고체로서 7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-2-(2-(메틸티오)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 3; 0.28 g, 13%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 22°C) δ 2.50 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.85-3.89 (2H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 4.85 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.63 (1H, d). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367$.

[0824] 중간체 4

[0825] 2-브로모-7-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

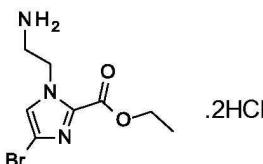


[0826]

[0827] 아세트산나트륨(3.24 g, 39.6 mmol)을 질소 하에서 0°C까지 냉각된 MeOH(100 mL) 중 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-브로모-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 5; 5.3 g, 15.8 mmol) 및 6-메틸-2-피리딘 카르복스알데하이드(1.92 g, 15.8 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(10.1 g, 47.5 mmol)를 0°C에서 일부씩 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 를 사용하여 pH 7 내지 8로 조정하고, DCM(250 mL)으로 희석시켰다. 이어서, DCM 상을 물(50 mL x 2)로 순차적으로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피 (용리 구배: DCM 중 0 내지 9% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 2-브로모-7-((6-메틸피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 4; 2.5 g, 49%)을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 27°C) δ 2.44 (3H, s), 3.80-3.84 (2H, m), 4.28-4.32 (2H, m) 4.73 (2H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.96 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

[0828] 중간체 5

[0829] 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-브로모-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드

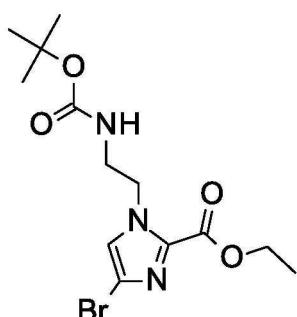


[0830]

[0831] 에틸 4-브로모-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 6; 4.6 g, 12.70 mmol)를 1,4-디옥산(40 mL) 중 HCl(과량)에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 고체를 헵탄으로 적정하고, 여과하여, 백색 고체로서 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-브로모-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 5; 5.30 g, 140%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 25°C) δ 1.33 (3H, t), 3.03-3.16 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.63 (2H, t), 7.34 (1H, s).

[0832] 중간체 6

[0833] 에틸 4-브로모-1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트

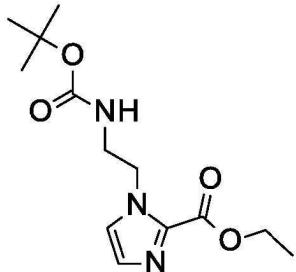


[0834]

[0835] NBS(10.05 g, 56.5 mmol)를 질소 하에서 0°C에서 DCM(80 mL) 및 DMF(80 mL) 중 에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 7; 16 g, 56.5 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 0°C 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(300 mL)으로 희석시키고, 물(100 mL x

2)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-브로모-1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 6; 4.60 g, 22.49%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, 27°C) δ 1.39-1.44 (12H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 4.37-4.44 (2H, q), 4.53 (1H, s), 7.04 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362$.

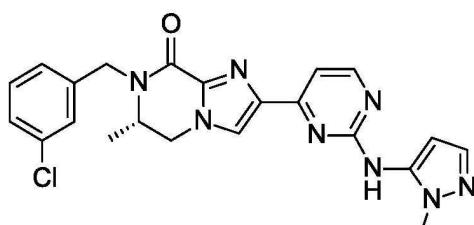
[0836] 중간체 7

[0837] 에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

[0838]

tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트(17.59 g, 78.49 mmol)를 질소 하에서 DMF(200 mL) 중 에틸 1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(10 g, 71.36 mmol) 및 K_2CO_3 (11.83 g, 85.63 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 희석시키고, 물(50 mL x 2)로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 EtOAc(50 mL x 5)로 추가로 추출하였다. 혼합 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 액체로서 에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 7; 10.7 g, 53%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO, 21°C) δ 1.20 (3H, t), 1.29 (9H, s), 3.26-3.34 (2H, m) 4.27 (2H, q), 4.32-4.40 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.32 (1H, s).

[0840] 실시예 2

[0841] (*S*)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온

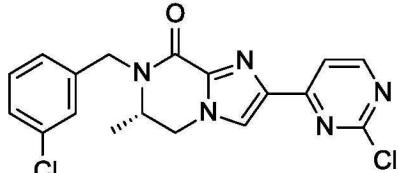
[0842]

(*S*)-7-(3-클로로벤질)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 8; 216 mg, 0.56 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(59.4 mg, 0.61 mmol), 탄산세슘(363 mg, 1.11 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(25.2 mg, 0.03 mmol)를 *tert*-부탄올(8 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 질소로 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 2 일 동안 80°C까지 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온까지 냉각되게 하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 갈색 고체(250 mg)를 생성하였다. 고체를 DMSO(5 mL) 중에 흡수시키고, 여과하였다. 이어서, 조 생성물의 DMSO 용액을 용리제로서 물(1% NH_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 용매를 생성물을 함유하는 분획으로부터 제거하고, 고체를 DCM 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시키고, 이어서 실리카 젤 상에 흡수시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: EtOAc 중 0 내지 15% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*S*)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-

(2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(실시예 2; 43 mg, 17.22%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.95 – 4.02 (1H, m), 4.28 – 4.45 (3H, m), 5.07 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.32 – 7.43 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.33 (1H, s). m/z : ES+ [M+H]⁺ 449.

[0844] 중간체 8

(S)-7-(3-클로로벤질)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온

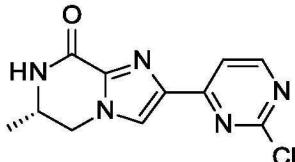


[0846]

수소화나트륨(60% 분산물) (25.03 mg, 0.63 mmol)을 질소 하에서 DMF(12 mL) 중 (S)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 9; 150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 3-클로로벤질 클로라이드(101 mg, 0.63 mmol)를 첨가한 후, 테트라부틸암모늄 요오다이드(42.0 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(25 mL)에 붓고, 수성 상을 EtOAc(75 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 담갈색 고체로서 (S)-7-(3-클로로벤질)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 8; 221 mg, 100%)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 21°C) 1.13 (3H, d), 4.00 (1H, td), 4.27 (1H, dd), 4.38 (1H, d), 4.46 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 7.36 – 7.4 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.75 (1H, d). m/z : ES+ [M+H]⁺ 388.

[0848] 중간체 9

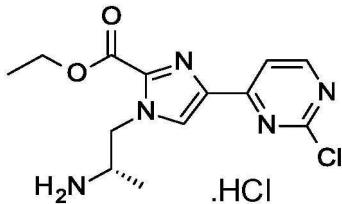
(S)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



[0850]

메탄올(107 mL, 748.7 mmol) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트.HCl(중간체 10; 2.16 g, 6.24 mmol) 및 7N 암모니아의 혼합물을 질소 하에서 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 생성된 고체를 디에틸에테르 및 DCM으로 분쇄하여 황백색 (off white) 고체를 수득하였다. 고체를 물로 추가로 분쇄하고, 디에틸에테르로 세척하고, 이어서 DCM/메탄올 혼합물로부터 실리카 상에 흡수시켰다. 조 생성물을 DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리하는 실리카 젤 크로마토 그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 증발시켜 백색 고체를 수득하였으며, 이것을 디에틸에테르로 분쇄하여, 백색 고체로서 (S)-2-(2-클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 9; 0.6 g, 37%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.22 (3H, d), 3.93 – 4.08 (2H, m), 4.39 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.73 (1H, d). m/z : ES+ [M+H]⁺ 264.

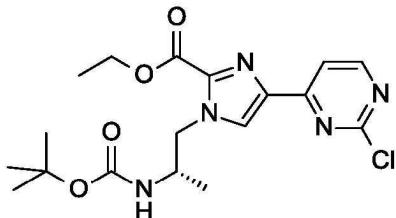
[0852] 중간체 10

[0853] (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

[0854]

[0855] 1,4-디옥산(50 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 11; 2.56 g, 6.25 mmol)의 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4N, 39 mL, 156.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, 검으로서 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트.HCl(중간체 10; 2.16 g)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 중간체 9의 제조에 투입하였다. *m/z*: ES+ [M+H]+ 310.

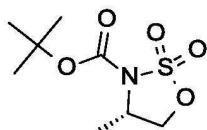
[0856] 중간체 11

[0857] (S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

[0858]

[0859] K_2CO_3 (4.32 g, 31.3 mmol)를 질소 하에서 22°C에서 1,4-디옥산(50 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 12; 2.23 g, 9.38 mmol), 에틸 4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 14; 1.58 g, 6.25 mmol) 및 1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥사데칸(0.413 g, 1.56 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 유기 상을 증발시켜 검을 수득하였으며, 이것을 디클로로메탄 중에 혼탁하고, 물로 추출하고, 상 분리기 카트리지에 통과시킴으로써 건조시켰다. 증발시켜, 고체로서 (S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 11; 2.56 g, 100%)를 수득하였다. *m/z*: ES+ [M+H]+ 410.

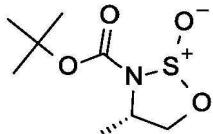
[0860] 중간체 12

[0861] (4*S*)-*tert*-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드

[0862]

[0863] 염화루테늄(III) 수화물(0.062 g, 0.28 mmol)을 15°C에서 아세토니트릴(778 mL) 및 물(419 mL) 중 *tert*-부틸 (4*S*)-4-메틸-2-옥시도-옥사티아졸리딘-2-늄-3-카르복실레이트(중간체 13; 87.36 g, 394.80 mmol)의 교반 혼합물에 첨가한 후, 과요오드산나트륨(93 g, 434.29 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 2상 혼합물을 20°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 물(600 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 600 mL) 중으로 추출하였다. 합한 유기 물질을 물(500 mL), 염수(250 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 황백색 고체로서 (S)-*tert*-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 12; 84.3 g, 355 mmol, 90%)를 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.51 (3H, d), 1.55 (9H, s), 4.19 (1H, dd), 4.37 - 4.46 (1H, m), 4.66 (1H, dd).

[0864] 중간체 13

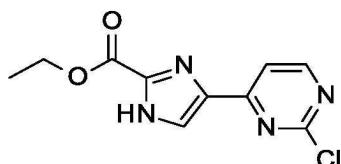
[0865] *tert*-부틸 (4*S*)-4-메틸-2-옥시도-옥사티아졸리딘-2-늄-3-카르복실레이트

[0866]

[0867]

-55°C에서 무수 디클로로메탄(1427 mL) 중 1*H*-이미다졸(106 g, 1553.20 mmol) 및 트리에틸아민(124 mL, 893.09 mmol)의 용액에 염화티오닐(32.6 mL, 446.54 mmol)을 적가하였다(발열, T를 -40°C 미만으로 유지함). 혼합물을 -60°C까지 냉각시키면서 5 분 동안 교반하고, 무수 디클로로메탄(1427 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 1-하이드록시프로판-2-일카르바메이트(Sigma-Aldrich; 68.04 g, 388.30 mmol)의 용액을 적하 깔때기를 통해 3.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온까지 가온하면서 교반하였다. 물을 첨가하고(750 mL), 상들을 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄(500 mL) 중으로 추가로 추출하였다. 합한 유기 물질을 물(250 mL), 포화 염수(250 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 담색 오일로서 *tert*-부틸 (4*S*)-4-메틸-2-옥시도-옥사티아졸리딘-2-늄-3-카르복실레이트(중간체 13; 87.3 g, 395 mmol, 100%)를 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.50 (3H, d), 4.29 (1H, d), 4.68 (1H, t), 4.77 (1H, dd).

[0868] 중간체 14

[0869] 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

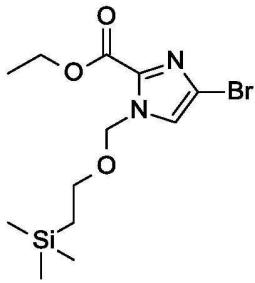
[0870]

[0871]

XPhos 제2 세대 전촉매(0.435 g, 0.55 mmol)를 질소 하에서 상온에서 디옥산(100 mL) 중 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 15; 3.86 g, 11.05 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(4.21 g, 16.58 mmol) 및 KOAc(2.17 g, 22.10 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 3 시간 동안 85°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 50°C까지 냉각되게 하고, 탄산세슘(7.20 g, 22.10 mmol), 2,4-디클로로페리미딘(1.646 g, 11.05 mmol) 및 물(20 mL)을 첨가한 후, Pd(PPh₃)₄(0.638 g, 0.55 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트에 통과시키고, MeOH로 세척하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 물 및 DCM을 첨가하고, 유기 층을 추출하고, 상 분리기 카트리지에 통과시킴으로써 건조시켰다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, 불순한 갈색 고체로서 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(4.24 g, 11.07 mmol)를 수득하였다. 2,2,2-트리플루오로아세트산(8.48 mL, 110.73 mmol)을 DCM(100 mL) 중 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(4.24 g, 11.07 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 상온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 상온에서 16 시간 동안 그대로 두었다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 생성된 고체를 DCM 및 물 중에 용해시키고, 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨으로 염기성화하고, DCM 중으로 추출하고, 이어서 상 분리기 카트리지에 통과시킴으로써 건조시키고, 용매를 제거하여 고체를 수득하였다. 유기 층을 상 분리기 카트리지에 통과시키고, 고체와 합하고, 실리카 상에 사전-흡수시키고, DCM 중 0 내지 100% 디에틸에테르로 용리하는 실리카 크로마토그래피를 수행하였다. 순수한 분획을 합하고 증발시켜, 고체로서 에틸 4-(2-클로로페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 14; 1.58 g, 57%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 1.35 (3H, t), 4.38 (2H, q), 7.93 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.73 (1H, d), 13.95 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]⁺ 253.

[0872] 중간체 15

[0873] 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

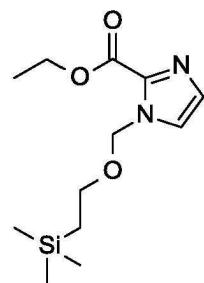


[0874]

[0875] NBS(26.3 g, 147.93 mmol)를 질소 하에서 DMF(150 mL) 중 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 16; 40 g, 147.93 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 x 300 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 15; 21 g, 41%)를 수득하였으며, 이것은 정차 시에 고화되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C) δ 0.02 (9H, s), 0.92 – 1.01 (2H, m), 1.45 (3H, t), 3.56 – 3.65 (2H, m), 4.45 (2H, q), 5.79 (2H, s), 7.28 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 349/351.

[0876] 중간체 16

[0877] 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

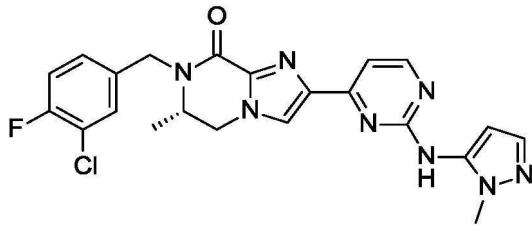


[0878]

[0879] SEM-Cl(18.98 mL, 107.04 mmol)을 질소 하에서 0°C에서 DMF(50 mL) 중 에틸 1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(10 g, 71.36 mmol) 및 NaH(4.28 g, 107 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 30 내지 70% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 16; 20 g, 100%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 0.00 (9H, s), 0.03 – 0.08 (2H, m), 1.37 (3H, t), 3.53 – 3.62 (2H, m), 4.37 (2H, q), 5.76 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.68 (1H, d). m/z: ES+ [M+H]⁺ 271.

[0880] 실시예 3

[0881] (S)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



[0882]

[0883]

(*S*)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 17; 226 mg, 0.56 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(59.4 mg, 0.61 mmol), 탄산세슘(363 mg, 1.11 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(25.2 mg, 0.03 mmol)를 *tert*-부탄올(8 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 질소로 털기하였다. 반응물을 질소 하에서 2 일 동안 80°C까지 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 유기 상을 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 갈색 검을 생성하였다. 이 검을 DMSO(5 mL) 중에 흡수시키고, 여과하였다. 이어서, 조 생성물의 DMSO 용액을 용리제로서 물(1% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜 조 물질을 수득하였다. 이것을 최소한의 DCM 중에 용해시키고, 김밥 하에서의 농축에 의해 실리카 젤에 흡수시켰다. 이어서, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: EtOAc 중 0 내지 15% MeOH)로 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜, 황백색 고체로서 (*S*)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 3; 40 mg, 15%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.96 – 4.03 (1H, m), 4.26 – 4.39 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.35 (2H, dd), 7.39 – 7.44 (2H, m), 7.55 – 7.69 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.48 (1H, d), 9.33 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]⁺ 467.

[0884]

중간체 17

[0885]

(*S*)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[0886]

[0887]

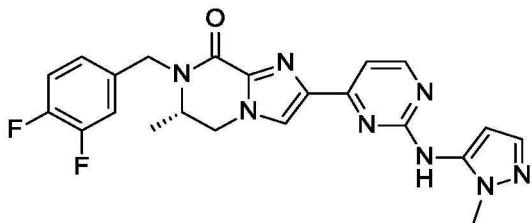
수소화나트륨(60% 분산물, 25 mg, 0.63 mmol)을 질소 하에서 DMF(12 mL) 중 (*S*)-2-(2-클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 9; 150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 2-클로로-4-(클로로메틸)-1-플루오로벤젠(112 mg, 0.63 mmol)을 첨가한 후, 테트라부틸암모늄 요오다이드(42.0 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl(25 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(75 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 담갈색 고체로서 (*S*)-7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 17; 230 mg, 100%)을 생성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 33°C) δ 1.13 (3H, d), 4.01 (1H, ddd), 4.26 (1H, dd), 4.36 (1H, d), 4.46 (1H, dd), 5.05 (1H, d), 7.39 – 7.41 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.59 – 7.66 (1H, m), 7.93 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.74 (1H, dd). m/z: ES+ [M+H]⁺ 406.

[0888]

실시예 4

[0889]

(*S*)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

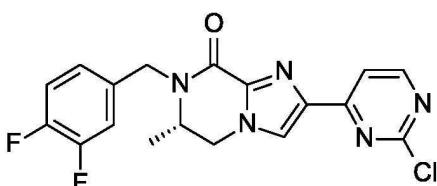


[0890]

[0891] *(S)-2-(2-클로로페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온* (중간체 18; 218 mg, 0.56 mmol), 1-메틸-1*H*-페라졸-5-아민(59.7 mg, 0.62 mmol), 탄산세슘(364 mg, 1.12 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(25.3 mg, 0.03 mmol)를 *tert*-부탄올(8 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 절소로 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 18 시간 동안 80°C까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃(25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 갈색 고체를 생성하였다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 진공 중에서 농축시키고, 실리카 상에 흡착시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: EtOAc 중 0 내지 15% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜, 황백색 고체로서 *(S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(2-((1-메틸-1*H*-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온*(실시예 4; 88 mg, 34.9%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.96 – 4.03 (1H, m), 4.27 – 4.38 (2H, m), 4.43 (1H, dd), 5.05 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.22 – 7.28 (1H, m), 7.35 (2H, dd), 7.37 – 7.55 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.33 (1H, s). m/z: ES+ [M+H]⁺ 451.

[0892]

[0893]

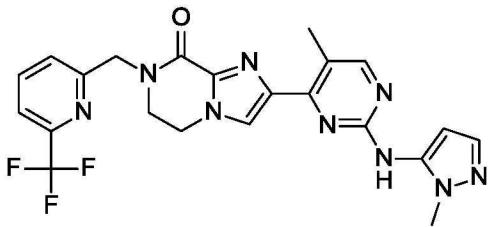


[0894]

[0895] 수소화나트륨(60% 분산물)(25.03 mg, 0.63 mmol)을 질소 하에서 DMF(12 mL) 중 (S)-2-(2-클로로페리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 9; 150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(130 mg, 0.63 mmol)을 첨가한 후, 테트라부틸암모늄 요오다이드(42.0 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (25 mL)에 봇고, 에틸 아세테이트(75 mL)로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 갈색 검으로서 (S)-2-(2-클로로페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 18; 222 mg, 100%)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 30°C) δ 1.14 (3H, d), 3.94 - 4.07 (1H, m), 4.27 (1H, dd), 4.36 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 5.06 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.37 - 7.51 (2H, m), 7.93 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.74 (1H, d). m/z : ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

[0896]

[0897] 2-(5-메틸-2-((1-메틸-1 H -파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2- a]파라진-8(5 H)-온



[0898]

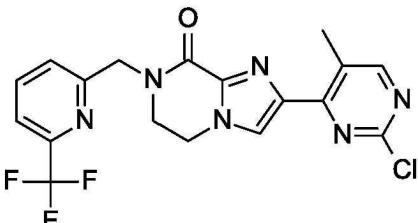
[0899] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(10.72 mg, 0.01 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(3 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 19; 50 mg, 0.12 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(22.97 mg, 0.24 mmol) 및 Cs₂CO₃(96 mg, 0.30 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 5; 23.5 mg, 41%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20.1°C) δ 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.43 - 4.51 (2H, m), 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.10 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.24 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 484.

[0900]

중간체 19

[0901]

2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[0902]

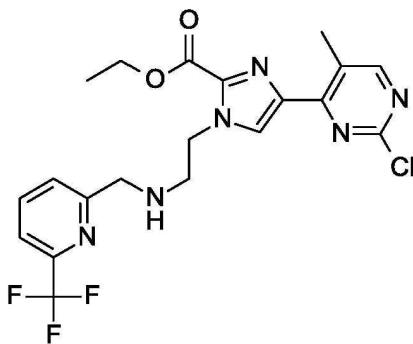
[0903] NH₃(MeOH 중 7N, 3 mL)를 공기 하에서 25°C에서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 20; 60 mg, 0.13 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하여, 백색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 19; 50 mg, 92%)을 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 423.

[0904]

중간체 20

[0905]

에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)에틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[0906]

[0907]

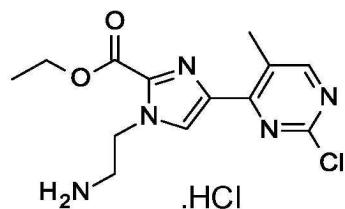
6-(트리플루오로메틸)페콜린알데하이드(114 mg, 0.65 mmol)를 공기 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 21; 250 mg, 0.65 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세토시보로하이드라이드(415 mg, 1.96 mmol)를 25°C에서 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 2 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)아미노)에틸-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 20; 60 mg, 19.6%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469$.

[0908]

중간체 21

[0909]

1-(2-아미노에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 . HC1



[0910]

[0911]

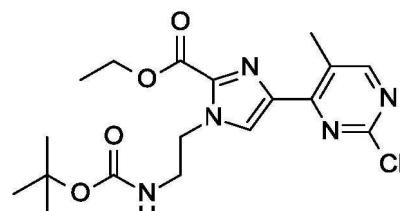
HC1(1,4-디옥산 중 4N, 50 mL)을 공기 하에서 25°C에서 에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 22; 3.2 g, 7.81 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하고, 조 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 고체를 생성하였으며, 이것을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트.HCl(중간체 21; 2.90 g, 97%)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 20.1°C) δ 1.35 (3H, t), 2.60 – 2.65 (3H, m), 4.38 (2H, q), 4.75 (2H, t), 8.37 (3H, s), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, d), 10.17 (2H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310$.

[0912]

중간체 22

[0913]

에틸 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트



[0914]

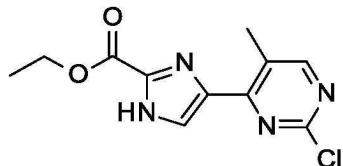
[0915]

tert-부틸 1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(2.76 g, 12.37 mmol)를 공기 하에서 100°C에서 1,4-디옥сан(60 mL) 중 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23;

3.0 g, 11.25 mmol), K_2CO_3 (4.66 g, 33.75 mmol) 및 18-크라운-6 에테르(0.595 g, 2.25 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 25 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 22; 3.20 g, 69.4%)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO, 20.2°C) δ 1.25 (9H, s), 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 3.35 (2H, dd), 4.37 (2H, q), 4.49 (2H, t), 6.93 (1H, t), 8.18 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 410.

[0916] 중간체 23

[0917] 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[0918]

[0919] 트리플루오로아세트산(20 mL, 259.60 mmol)을 25°C에서 DCM(20 mL) 중 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 24; 5.6 g, 14.11 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 로 염기성화하였다. 형성된, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(100 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 3.50 g, 93%)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 4.37 (2H, q), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s), NH 관찰되지 않음. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 267.

[0920] 중간체 23의 제조를 위한 대안적인 방법:

[0921] 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 24; 176 g, 443.38 mmol)를 DCM(500 mL) 중 TFA(500 mL, 6489.91 mmol)에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 과량의 포화 수성 Na_2CO_3 를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(1 L)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켰다. 조 고체를 MeCN으로 분쇄하여 고체를 생성하였으며, 이것을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 106 g, 90%)를 생성하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO, 19.7°C) δ 1.34 (3H, t), 2.61 (3H, s), 4.33-4.41 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, s), 13.99 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 267.

[0922] 중간체 23의 원 포트 합성(one pot synthesis)을 위한 대안적인 방법:

[0923] 단계 1:

[0924] 무수 MeTHF(900 mL) 중 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린(3.72 g, 15.41 mmol) 및 디-뮤(mu)-메톡소비스(1,5-사이클로옥타디엔)디이리듐(I)(5.21 g, 7.71 mmol)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에서 비스(페나콜레이토)디붕소(108 g, 423.86 mmol) 및 MeTHF(100 mL) 중 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(114.5 g, 385.33 mmol)의 용액을 연속해서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에서 3 회 탈기하고, 70°C까지 가열하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, 유기 상을 분리하고, 500 mL로 농축시켰다. 이 용액을 정제 없이 단계 2에서 직접 사용하였다.

[0925] 단계 2:

[0926] 단계 1에서 생성된 MeTHF(500 mL) 용액을 3 시간에 걸쳐 40°C에서 물(500 mL) 중 수성 K_2CO_3 (161 g, 1156 mmol), 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(77 g, 462.4 mmol), 및 MeTHF(500 mL) 중 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물(9.44 g, 15.56 mmol)의 교반된 혼합물에 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 후, 층들을 분리하고, 유기 층을 물(500 mL)로 세척하고, 500 mL로 농축시켰다. 이것을 정제 없이 단계

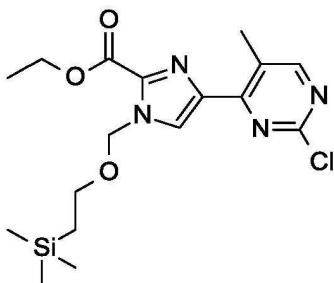
3에서 직접 사용하였다.

[0927] 단계 3:

[0928] 이소-프로필알코올(5 내지 6 N, 116 mL, 578 mmol) 중 HCl을 실온에서 단계 2에서 생성된 용액에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석시켰다. 수성 층을 MeTHF(500 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 수성 중탄산나트륨(4% w/w 용액, 500 mL) 및 물(200 mL)로 세척하였다. 유기 상을 절반으로 농축시키고, 햅탄(1000 mL)과 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, MeTHF/헵탄 혼합물(1:4, 500 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23, 60.5 g, 59%, 3 단계에 걸친 전체 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.35 (3H, t), 2.62 (3H, s), 4.37 (2H, q), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s), NH 관찰되지 않음. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 267.

[0929] 중간체 24

[0930] 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[0931]

[0932] Pd(Ph₃P)₄(1.158 g, 1.00 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(120 mL) 및 물(20 mL) 중 (2-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)보론산(중간체 25; 6.3 g, 20.05 mmol), 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(3.27 g, 20.05 mmol) 및 Cs₂CO₃(13.07 g, 40.10 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)에 끓고, DCM(2 x 250 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 24; 5.60 g, 70.4%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, 23°C) δ 0.02 (9H, s), 0.93 - 1.03 (2H, m), 1.48 (3H, t), 2.71 - 2.76 (3H, m), 3.59 - 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.85 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.42 - 8.47 (1H, m). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 397.

[0933]

중간체 24의 제조를 위한 대안적인 방법:

[0934] 배치(Batch) 1: Pd(Ph₃P)₄(1.655 g, 1.43 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(80 mL) 및 물(20 mL) 중 (2-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)보론산(중간체 25; 9 g, 28.64 mmol), 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(4.67 g, 28.64 mmol) 및 Cs₂CO₃(28.0 g, 85.93 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다.

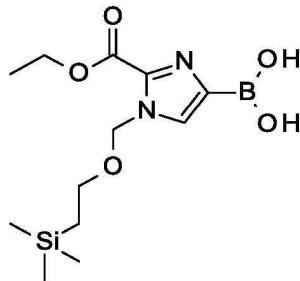
[0935]

배치 2: Pd(Ph₃P)₄(24.82 g, 21.48 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(2000 mL) 및 물(400 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘(70.0 g, 429.64 mmol), (2-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)보론산(중간체 25; 135 g, 429.64 mmol) 및 Cs₂CO₃(420 g, 1288.91 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각시켰다. 상기 배치 1 및 배치 2를 합하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(2 L) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(450 mL), 물(300 mL) 및 염수(350 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 5% EtOAc)로 정제하였다. 분획을 함유하는 순수한 생성물을 증발 건조시켜, 고체로서 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 24; 123 g, 67.4%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃,

23°C) δ 0.02 (9H, s), 0.93 – 1.03 (2H, m), 1.48 (3H, t), 2.71 – 2.76 (3H, m), 3.59 – 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.85 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.42 – 8.47 (1H, m). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 397.

[0936] 중간체 25

[0937] 에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트



[0938]

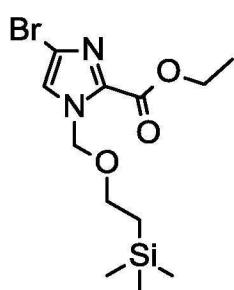
[0939] 제2 세대 XPhos 전촉매(0.788 g, 1.00 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(100 mL) 중 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 25a, 또한 구매 가능함; 7 g, 20.04 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(7.63 g, 30.06 mmol) 및 KOAc(3.93 g, 40.08 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 85°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 315.

[0940] 중간체 25를 제조하기 위한 대안적인 방법:

[0941] 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-이소-프로필-1,1'-바이페닐(12.28 g, 25.77 mmol)을 질소 하에서 실온에서 1,4-디옥산(2000 mL) 중 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)-클로로포름 부가물(11.11 g, 10.74 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 실온에서 45 시간 동안 교반하였다. 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(150 g, 429.43 mmol), 비스(피나콜레이토)디붕소(131 g, 515.32 mmol) 및 아세트산칼륨(126 g, 1288.29 mmol)을 질소 하에서 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 황색 오일로서 (2-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)보론산(중간체 25; 135 g, 100%)을 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 315.

[0942] 중간체 25a

[0943] 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트



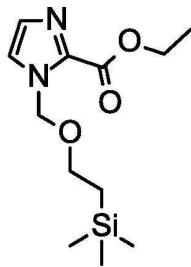
[0944]

[0945] NBS(158 g, 887.56 mmol)를 0°C에서 DMF(1200 mL) 및 DCM(1300 mL) 중 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 25b; 160 g, 591.71 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 생성된 반응물을 25°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, EtOAc(7 L)를 첨가하였다. 이어서, 유기 상을 포화 NaHCO₃(1 L), 물(1 L), 및 포화 염수(750 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이것을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 대지 4% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 에틸 4-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 25a; 106 g, 51.3%)를 수득하였으며, 이 것은 정치 시에 고화되었다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ -0.07 (9H, s), 0.77–0.85 (2H, m), 1.29 (3H, t), 3.53 (2H, t), 4.30 (2H, q), 5.66 (2H, s), 7.83 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 349/351.

[0946]

중간체 25b

[0947]

에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

[0948]

[0949]

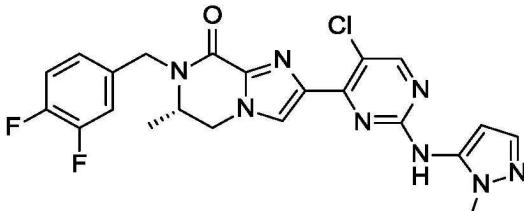
SEM-Cl(286 g, 1712.55 mmol)을 0°C에서 아세톤(3 L) 중 에틸 1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(200 g, 1427.12 mmol) 및 K₂CO₃(592 g, 4281.37 mmol)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고 EtOAc(1 L)로 세척하였다. 이어서, 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 물질을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 에틸 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 25b; 328 g, 85%)를 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.01 (9H, s), 0.90-0.97 (2H, m), 1.45 (3H, t), 3.50-3.63 (2H, m), 4.43 (2H, q), 5.81 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 271.

[0950]

실시예 6

[0951]

(*S*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1*H*-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온



[0952]

[0953]

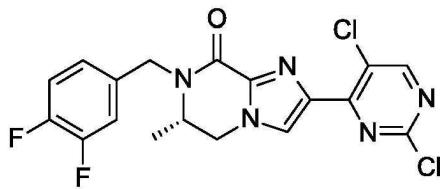
제2 세대 XantPhos 전촉매(20.95 mg, 0.02 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (*S*)-2-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온(중간체 26; 100 mg, 0.24 mmol), 1-메틸-1*H*-페라졸-5-아민(중간체 26; 57.2 mg, 0.59 mmol) 및 Cs₂CO₃(154 mg, 0.47 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 생성물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*S*)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1*H*-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온(실시예 6; 16.00 mg, 14%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 22°C) δ 1.15 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.00 (1H, s), 4.34 (2H, d), 4.47 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 6.32 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.38 - 7.51 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.73 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 485.

[0954]

중간체 26

[0955]

(*S*)-2-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온

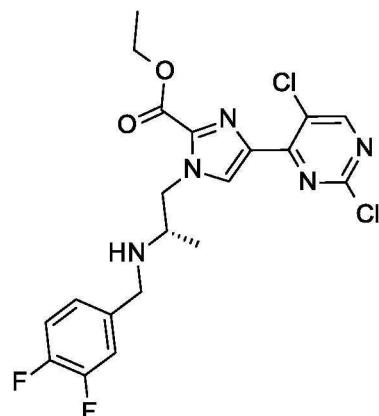


[0956]

[0957] NH_3 (MeOH 중 7N, 5 mL, 35.00 mmol) 중 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-((3,4-디플루오로벤질)아미노)프로필)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 27; 200 mg, 0.43 mmol)의 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 이어서, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 대지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5 H)-온(중간체 26; 100 mg, 55.4%)을 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424$.

[0958] 중간체 27

[0959] (S)-에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-((3,4-디플루오로벤질)아미노)프로필)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트

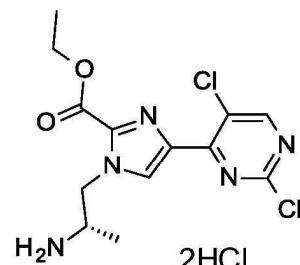


[0960]

[0961] 3,4-디플루오로벤즈알데하이드(74.9 mg, 0.53 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 200 mg, 0.48 mmol)에 첨가하였다. 40°C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(305 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 황색 고체로서 조 생성물 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-((3,4-디플루오로벤질)아미노)프로필)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 27; 200 mg, 89%)를 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

[0962] 중간체 28

[0963] (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드

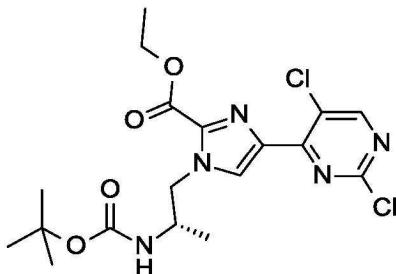


[0964]

[0965] $\text{HCl(1,4-디옥산 중 4N, 20 mL)} + \text{(S)-에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 29; 2.8 g, 6.30 mmol)}$ 의 용액을 25°C 에서 하룻밤 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc(20 mL) 로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 (S) -에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 28; 2.50 g, 95%)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, 24°C) δ 1.26 (3H, d), 1.37 (3H, t), 3.75 (1H, s), 4.40 (2H, d), 4.63 (2H, d), 8.05 (3H, s), 8.61 (1H, s), 8.94 (1H, s). m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$.

[0966] 중간체 29

[0967] (S) -에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트

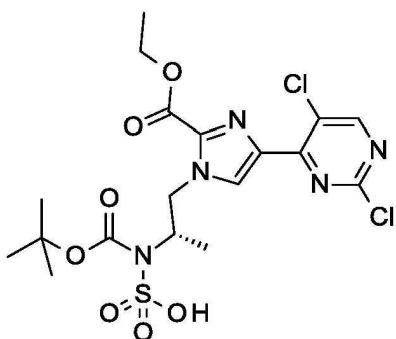


[0968]

[0969] $1\text{M HCl(20 mL, 20.00 mmol)}$ 을 공기 하에서 25°C 에서 EtOH(20 mL) 중 (S) -(tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산(중간체 30; 6 g, 11.44 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C 에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $\text{NaHCO}_3(50 \text{ mL})$ 로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL) 으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S) -에틸 1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 29; 2.80 g, 55.1%)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 1.24 (3H, d), 1.35 (9H, s), 1.46 (2H, t), 4.03 - 4.17 (1H, m), 4.46 (2H, q), 4.58 - 4.69 (2H, m), 5.30 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.58 (1H, s). m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$.

[0970] 중간체 30

[0971] (S) -(tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산



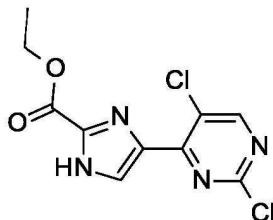
[0972]

[0973] (S) -tert-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 12; 4.59 g, 19.33 mmol)를 질소 하에서 80°C 에서 아세토니트릴(30 mL) 중 에틸 4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 31; 3.7 g, 12.89 mmol) 및 $\text{K}_2\text{CO}_3(5.34 \text{ g, 38.66 mmol})$ 에 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C 에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, MeCN 으로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 황색 오일로서 원하는 생성물 (S) -(tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1H-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산(중간체 30; 6.00 g, 89%)을 수득하였다. 생성물을 추

가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. m/z (ES+), $[M+H]^+ = 524$.

[0974] 중간체 31

에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트

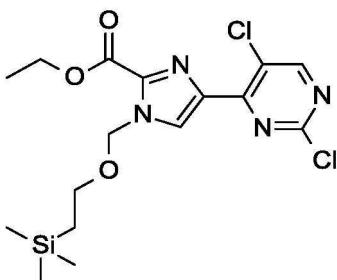


[0976]

[0977] 트리플루오로아세트산(20 mL, 259.60 mmol)을 25°C에서 DCM(20 mL) 중 에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 32; 5.6 g, 13.42 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 반응 혼합물을 과량의 포화 NaHCO_3 로 염기성화하였다. 형성된, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(100 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 31; 3.70 g, 96%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 25°C) δ 1.36 (3H, t), 4.39 (2H, q), 7.59 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.90 (1H, s). m/z (ES+), $[M+H]^+ = 287$.

[0978] 중간체 32

에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트

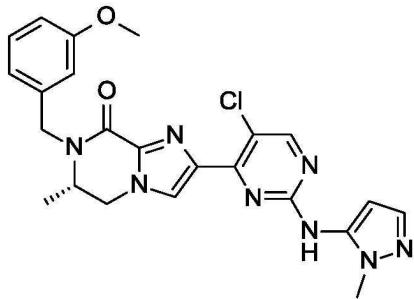


[0980]

[0981] $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.14 g, 0.99 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(160 mL) 및 물(40 mL) 중 (2-(에톡시카르보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -이미다졸-4-일)보론산(중간체 25; 6.2 g, 19.73 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘(3.62 g, 19.73 mmol) 및 Cs_2CO_3 (9.64 g, 29.60 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)에 붓고, DCM(2 x 250 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 10% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1 H -이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 32; 5.60 g, 68%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 0.01 (9H, s), 0.93 - 1.02 (2H, m), 1.48 (3H, t), 3.60 - 3.69 (2H, m), 4.48 (2H, q), 5.89 (2H, s), 8.29 (1H, s), 8.63 (1H, s). m/z (ES+), $[M+H]^+ = 417$.

[0982] 실시예 7

[0983] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1 H -파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로 이미다조[1,2-a]파라진-8(5 H)-온



[0984]

[0985]

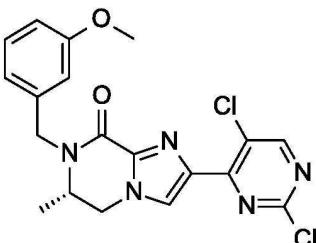
제2 세대 XantPhos 전촉매(31.9 mg, 0.04 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2,5-디클로로로파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 33; 150 mg, 0.36 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(87 mg, 0.90 mmol) 및 Cs₂CO₃(234 mg, 0.72 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 7; 31.0 mg, 18.05%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 1.13 (3H, d), 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.96 (1H, d), 4.26 – 4.36 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.84 – 6.91 (1H, m), 6.96 (2H, d), 7.24 – 7.38 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.74 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 479.

[0986]

중간체 33

[0987]

(S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



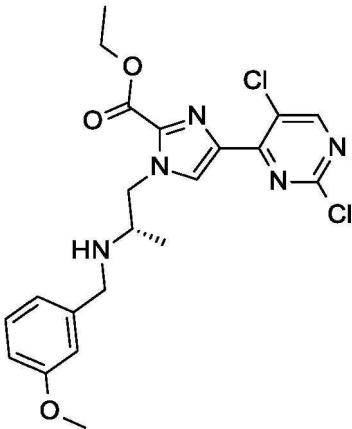
[0988]

[0989]

TEA(0.162 mL, 1.16 mmol)를 공기 하에서 25°C에서 톨루엔(8 mL) 중 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((3-메톡시벤질)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 34; 180 mg, 0.39 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 3% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 33; 150 mg, 93%)을 수득하였다. m/z (ES+), [M+Na]⁺ = 418. (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 33)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0990]

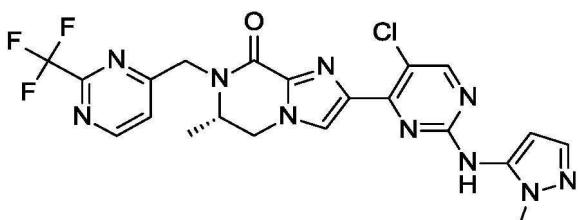
중간체 34

[0991] (S)-에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-((3-메톡시벤질)아미노)프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

[0992]

[0993] 3-메톡시벤즈알데하이드(71.8 mg, 0.53 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 200 mg, 0.48 mmol)에 첨가하였다. 40°C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(305 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1-(2-((3-메톡시벤질)아미노)프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 34; 180 mg, 81%)를 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 464.

[0994] 실시예 8

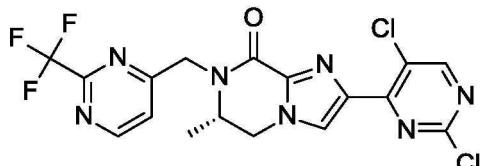
[0995] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온

[0996]

[0997] 제2 세대 XantPhos 전촉매(12.41 mg, 0.01 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 35; 64 mg, 0.14 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(33.9 mg, 0.35 mmol) 및 Cs₂CO₃(91 mg, 0.28 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(실시예 8; 15.2 mg, 21%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20.1°C) δ 1.25 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.18 (1H, ddd), 4.42 (1H, dd), 4.60 – 4.69 (2H, m), 5.23 (1H, d), 6.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.03 (1H, d), 9.74 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 519.

[0998] 중간체 35

[0999] (S)-2-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



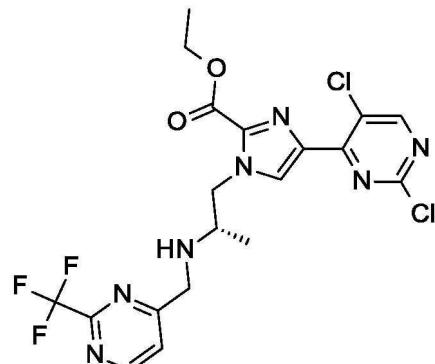
[1000]

[1001] TEA(0.129 mL, 0.93 mmol)를 공기 하에서 25°C에서 톨루엔(3 mL) 중 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)아미노프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 36; 156 mg, 0.31 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 140°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 35; 64.0 mg, 45.2%)을 수득하였다. m/z (ES+), $[M+H]^+ = 458$.

[1002] 중간체 36

[1003]

(S)-에틸 4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)아미노프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



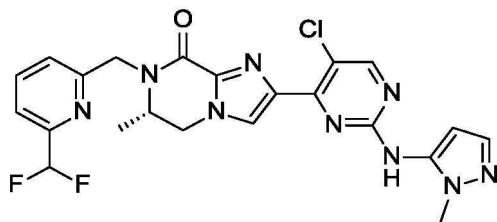
[1004]

[1005] 2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-카르복실레이드(127 mg, 0.72 mmol)를 공기 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 300 mg, 0.72 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(457 mg, 2.16 mmol)를 25°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 중발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 2 내지 3% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜, 황색 오일로서 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로페리미딘-4-일)-1-((2-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)아미노프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 36; 156 mg, 43%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20.2°C) δ 1.26 – 1.38 (3H, m), 1.44 (3H, t), 2.85 (1H, s), 4.01 (2H, q), 4.33 – 4.51 (2H, m), 4.55 – 4.70 (1H, m), 4.92 (2H, s), 7.65 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.74 – 8.85 (1H, m), 8.91 (1H, d). m/z (ES+), $[M+H]^+ = 504$.

[1006] 실시예 9

[1007]

(S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



[1008]

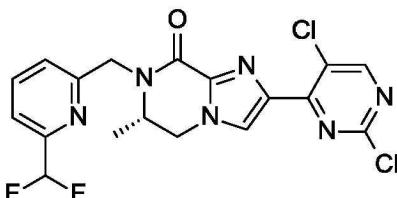
[1009] 제2 세대 XantPhos 전촉매(24.28 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 37; 120 mg, 0.27 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(66.3 mg, 0.68 mmol) 및 Cs₂CO₃(178 mg, 0.55 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 9; 27 mg, 19.8%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.21 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.38 (1H, d), 4.48 ~ 4.63 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.32 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.59 ~ 7.67 (2H, m), 8.00 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.72 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 500.

[1010]

중간체 37

[1011]

(S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1012]

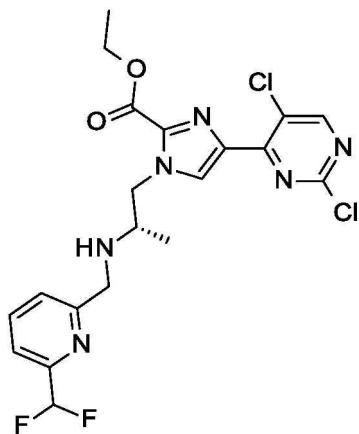
[1013] NH₃(MeOH 중 7N, 5 mL, 35.00 mmol) 중 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 38; 200 mg, 0.41 mmol)의 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 37; 120 mg, 66.3%)을 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 439.

[1014]

중간체 38

[1015]

(S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트

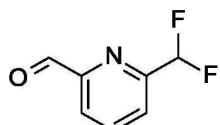


[1016]

[1017] 6-(디플루오로메틸)피콜린알데하이드(중간체 39; 226 mg, 1.44 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(15 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 200 mg, 0.48 mmol)에 첨가하였다. 40°C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(305 mg, 1.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 황색 고체로서 원하는 생성물 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 38; 200 mg, 86%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485$.

[1018] 중간체 39

6-(디플루오로메틸)피콜린알데하이드

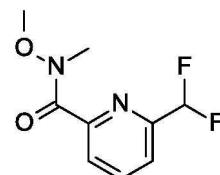


[1020]

[1021] LiAlH_4 (1.141 g, 30.07 mmol)를 질소 하에서 -78°C 까지 냉각된 THF(80 mL) 중 6-(디플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드(중간체 40; 5 g, 23.13 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 -78°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (6 mL)로 희석시키고, 이어서 -78°C 에서 물(1 mL)로 켄칭하였다. NaOH (15% 수성, 3.0 mL) 및 물(1.0 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하였다. 여과액을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 황색 오일로서 6-(디플루오로메틸)피콜린알데하이드(중간체 39; 3.60 g, 99%)를 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 158$.

[1022] 중간체 40

6-(디플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드



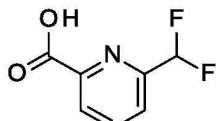
[1024]

[1025] 이염화옥살릴(7.92 g, 62.39 mmol)을 질소 하에서 25°C에서 DCM(30 mL) 중 6-(디플루오로메틸)피콜린산(중간체 41; 5.4 g, 31.19 mmol) 및 DMF(0.242 mL, 3.12 mmol)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하여 황색 오일로서 원하는 생성물 6-(디플루오로메틸)피콜리노일 클로라이드(6.00 g, 100%)를 수득하였으며, 이것을 즉시 사용하였다. *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.58 g, 46.98 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(50 mL) 중 6-(디플루오로메틸)피콜리노일 클로라이드(6.0 g, 31.32 mmol) 및 TEA(17.46 mL, 125.29 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 25°C에서

12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 100 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 액체로서 6-(디플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드(중간체 40; 5.00 g, 73.8%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 3.42 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.68 (1H, t), 7.74 (2H, d), 7.98 (1H, t). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$.

[1026] 중간체 41

[1027] 6-(디플루오로메틸)피콜린산

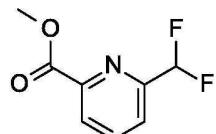


[1028]

[1029] HCl (30 mL, 360.00 mmol) 중 메틸 6-(디플루오로메틸)피콜리네이트(중간체 42; 6.2 g, 33.13 mmol)의 용액을 90°C에서 8 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 백색 고체로서 원하는 생성물 6-(디플루오로메틸)피콜린산(중간체 41; 5.40 g, 94%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 20°C) δ 7.05 (1H, t), 7.94 (1H, t), 8.16- 8.22 (2H, m), 13.56 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174$.

[1030] 중간체 42

[1031] 메틸 6-(디플루오로메틸)피콜리네이트



[1032]

[1033] MeOH (100 mL) 중 2-브로모-6-(디플루오로메틸)피리딘(중간체 43; 8.5 g, 40.86 mmol), 아세트산칼륨(8.02 g, 81.73 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.495 g, 2.04 mmol)를 70°C에서 6 시간 동안 10 atm에서 CO 의 분위기 하에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 액체로서 메틸 6-(디플루오로메틸)피콜리네이트(중간체 42; 6.20 g, 81%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 4.06 (3H, s), 6.79 (1H, t), 7.89 (1H, d), 8.05 (1H, t), 8.24 - 8.31 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188$.

[1034] 중간체 43

[1035] 2-브로모-6-(디플루오로메틸)피리딘



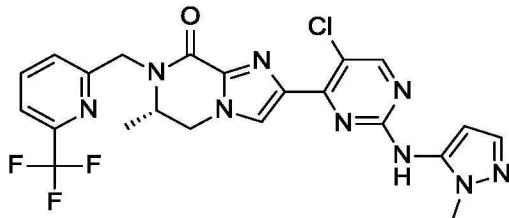
[1036]

[1037] DAST(17.76 mL, 134.40 mmol)를 10 분의 기간에 걸쳐 0°C까지 냉각된 DCM(150 mL) 중 6-브로모피콜린알데하이드(10 g, 53.76 mmol)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, NaHCO_3 (포화 수성)를 첨가함으로써 염기성화하였다. 수성 상을 DCM(3 x 150 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 갈색 액체를 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 8% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 액체로서 2-브로모-6-(디플루오로메틸)피리딘(중간체 43; 9.00 g, 80%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 ,

22°C) δ 6.59 (1H, t), 7.58 – 7.65 (2H, m), 7.71 (1H, t). m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 208/210.

[1038] 실시예 10

[1039] (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

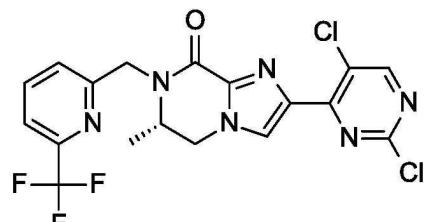


[1040]

[1041] 제2 세대 XantPhos 전촉매(14.97 mg, 0.02 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(3 mL) 중 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 44; 77 mg, 0.17 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(40.9 mg, 0.42 mmol) 및 Cs_2CO_3 (110 mg, 0.34 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 5 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(0.03% NH_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 10; 18.5 mg, 21%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 23.0°C) δ 1.22 (3H, d), 3.71 (3H, s), 4.15 (1H, ddd), 4.40 (1H, dd), 4.53 – 4.64 (2H, m), 5.23 (1H, d), 6.32 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.75 – 7.87 (2H, m), 8.10 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.73 (1H, s). m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 518.

[1042] 중간체 44

[1043] (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

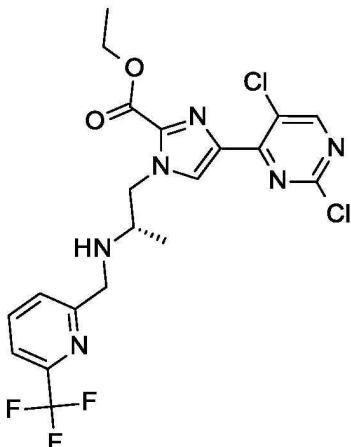


[1044]

[1045] NH_3 (MeOH 중 7N, 3 mL)를 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 45; 98 mg, 0.19 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하여, 무색 오일로서 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 44; 77 mg, 86%)을 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. m/z (ES+), $[M+H]^+$ = 457.

[1046] 중간체 45

[1047] (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[1048]

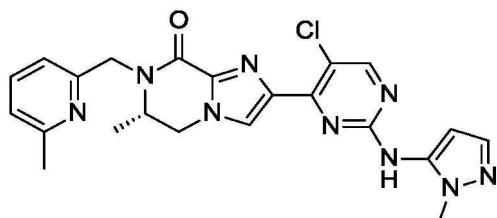
[1049] 6-(트리플루오로메틸)파콜린알데하이드(115 mg, 0.66 mmol)를 질소 하에서 20°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 250 mg, 0.60 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 소듐 트리아세토시보로하이드라이드(254 mg, 1.20 mmol)를 20°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 2 내지 2.5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 (S)-에틸 4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 45; 98 mg, 32.5%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503$.

[1050]

실시예 11

[1051]

(S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1052]

[1053] 제2 세대 XantPhos 전촉매(26.4 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 46; 120 mg, 0.30 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(72.2 mg, 0.74 mmol) 및 Cs_2CO_3 (194 mg, 0.60 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(5-클로로-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 11; 50 mg, 36.2%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 22°C) δ 1.19 (3H, d), 2.47 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.08 (1H, d), 4.32 - 4.43 (2H, m), 4.53 (1H, dd), 5.15 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.21 (2H, dd), 7.34 (1H, d), 7.68 (1H, t), 8.21 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.72 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$.

[1054]

중간체 46

[1055]

(S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진

-8(5H)-온



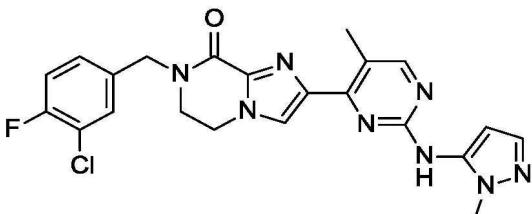
[1056]

[1057] 아세트산나트륨(118 mg, 1.44 mmol)을 질소 하에서 20°C에서 MeOH(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 28; 200 mg, 0.48 mmol) 및 6-메틸피콜린알데하이드(63.9 mg, 0.53 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(203 mg, 0.96 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(25 mL)로 켄칭하고, 수성 상을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(2,5-디클로로파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-메틸파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 46; 120 mg, 62.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 24°C) δ 1.33 (3H, d), 2.60 (3H, s), 4.09 (1H, d), 4.19 – 4.46 (2H, m), 4.52 (1H, d), 5.42 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 403.

[1058] 실시예 12

[1059]

7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1060]

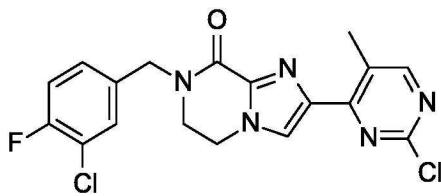
[1061]

[1061] 제2 세대 XantPhos 전촉매(63.9 mg, 0.07 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(3 mL) 중 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 47; 292 mg, 0.72 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(140 mg, 1.44 mmol) 및 Cs₂CO₃(585 mg, 1.80 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하고, 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 7% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물을, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 12; 59.7 mg, 17.79%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.1°C) δ 2.70 (3H, s), 3.72 (2H, dd), 3.81 (3H, s), 4.26 – 4.34 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.31 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.23 – 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 467.

[1062] 중간체 47

[1063]

7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

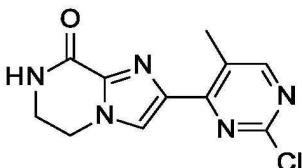


[1064]

[1065] NaH(68.3 mg, 1.71 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DMF(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 48; 150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-플루오로벤젠(254 mg, 1.14 mmol)을 25°C에서 첨가하고, 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(25 mL)로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 황색 고체로서 7-(3-클로로-4-플루오로벤질)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 48; 292 mg, 100% 초과)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20.1°C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 – 3.82 (2H, m), 4.35 – 4.43 (2H, m), 4.70 (2H, s), 7.34 – 7.49 (2H, m), 7.60 (1H, ddd), 8.25 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 406.

[1066] 중간체 48

[1067] 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

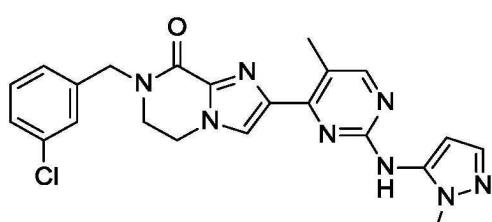


[1068]

[1069] NH₃(MeOH 중 7N, 15 mL)를 공기 하에서 20°C에서 에틸 1-(2-아미노에틸)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 21; 1.3 g, 3.40 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하고, 생성된 고체를 물(50 mL)로 슬러리화하고, 여과하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 48; 0.80 g, 89%)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20.3°C) δ 2.62 (3H, s), 3.61 (2H, ddd), 4.29 – 4.37 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.35 (1H, t), 8.59 (1H, d). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 264.

[1070] 실시예 13

[1071] 7-(3-클로로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



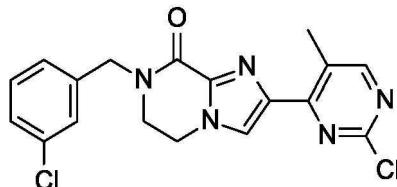
[1072]

[1073] 제2 세대 XantPhos 전촉매(62.0 mg, 0.07 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 49; 271 mg, 0.70 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(136 mg, 1.40 mmol) 및 Cs₂CO₃(569 mg, 1.75 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하고, 조 생성물을 풀래시 실리카 그로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 대지 7% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로

극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 백색 고체로서 7-(3-클로로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 13; 43.5 mg, 13.9%)을 수득하였다. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.1°C) δ 2.69 (3H, s), 3.68 – 3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.29 (2H, dd), 4.80 (2H, s), 6.31 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.25 – 7.29 (1H, m), 7.30 – 7.34 (2H, m), 7.36 – 7.39 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, s), 8.29 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 449.

[1074] 중간체 49

[1075] 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

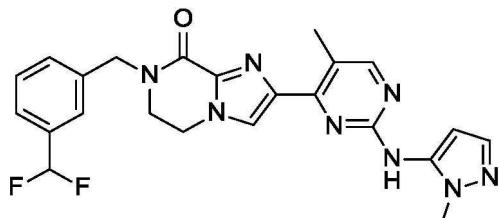


[1076]

[1077] NaH(68.3 mg, 1.71 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DMF(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 48; 150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠(234 mg, 1.14 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(25 mL)로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 황색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 49; 271 mg)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.1°C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 – 3.82 (2H, m), 4.36–4.44 (2H, m), 4.72 (2H, s), 7.39–7.48 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 388.

[1078] 실시예 14

[1079] 7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



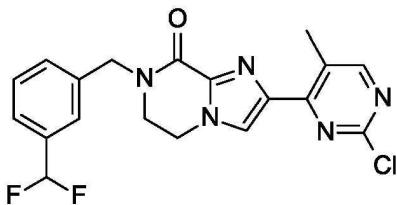
[1080]

[1081] 제2 세대 XantPhos 전촉매(61.6 mg, 0.07 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 50; 280 mg, 0.69 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(135 mg, 1.39 mmol) 및 Cs₂CO₃(565 mg, 1.73 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 7% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 화합물을 중발 건조시켜 불순한 생성물을 수득하였다. 이 불순한 생성물을, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 백색 고체로서 7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 14; 14; 69.6 mg, 21.6%)을 수득하였다. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.2°C) δ 2.70 (3H, s), 3.68 – 3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.24 – 4.32 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.31 (1H, d), 6.66 (1H, t), 6.98 (1H, s), 7.43 – 7.56 (5H, m), 7.73 (1H, s), 8.30 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 449.

[M+H]⁺ = 465.

[1082] 중간체 50

2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

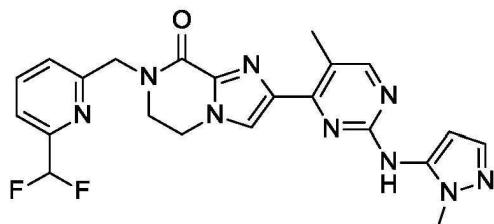


[1084]

[1085] NaH(68.3 mg, 1.71 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DMF(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(150 mg, 0.57 mmol)에 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)-3-(디플루오로메틸)벤젠(251 mg, 1.14 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(25 mL)로 켄칭하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 황색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 50; 280 mg)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 19.9°C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 – 3.82 (2H, m), 4.36 – 4.44 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.06 (1H, td), 7.49–7.56 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s).

[1086] 실시예 15

7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

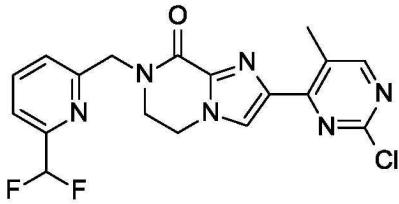


[1088]

[1089] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(22.95 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 51; 205 mg, 0.51 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(123 mg, 1.27 mmol) 및 Cs₂CO₃(330 mg, 1.01 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 화합물을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 15; 122 mg, 51.8%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 2.50 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.87 – 3.95 (2H, m), 4.42 – 4.50 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.30 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, t), 8.32 (1H, s), 9.24 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 466.

[1090] 중간체 51

2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[1092]

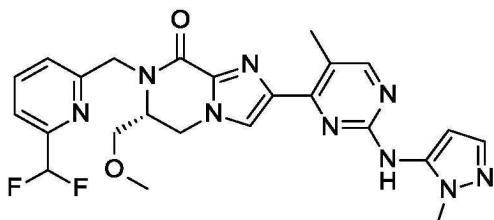
[1093] 6-(디플루오로메틸)페콜린알데하이드(중간체 39; 123 mg, 0.78 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중에틸 1-(2-아미노에틸)-4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 21; 200 mg, 0.52 mmol), DIPEA(0.274 mL, 1.57 mmol) 및 AcOH(0.090 mL, 1.57 mmol)에 첨가하였다. 25°C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세토부로하이드라이드(332 mg, 1.57 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 50°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 대지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온(중간체 51; 205 mg, 97%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 2.74 (3H, d), 3.95 – 4.04 (2H, m), 4.27 – 4.39 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.43 – 6.73 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.84 (1H, t), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 405.

[1094]

실시예 16

[1095]

(R)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



[1096]

[1097]

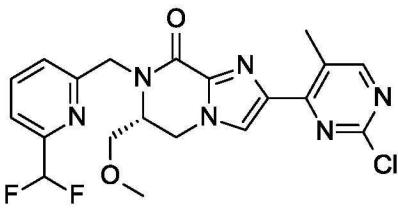
제3 세대 BrettPhos 전촉매(30.3 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 52; 150 mg, 0.33 mmol), 1-메틸-1H-페라졸-5-아민(81 mg, 0.84 mmol) 및 Cs₂CO₃(218 mg, 0.67 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하여 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (R)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(실시예 16; 27 mg, 15.9%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 25°C) δ 2.50 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.34 – 3.42 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 4.15 (1H, s), 4.59 (3H, d), 5.24 (1H, d), 6.28 – 6.33 (1H, m), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.59 – 7.66 (2H, m), 7.95 – 8.04 (2H, m), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 510.

[1098]

중간체 52

[1099]

(R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1100]

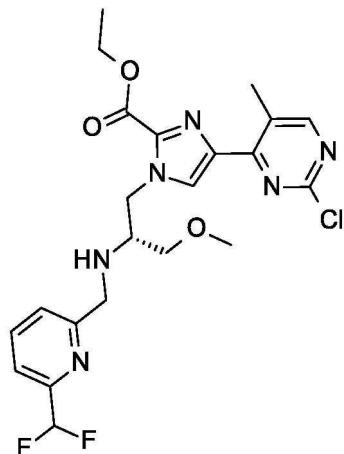
[1101] MeOH 중 NH_3 (20 mL, 140.00 mmol) 중 (R)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)-3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 53; 360 mg, 0.73 mmol)의 용액을 25°C에서 48 시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 52; 300 mg, 92%)을 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$.

[1102]

중간체 53

[1103]

(R)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)-3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[1104]

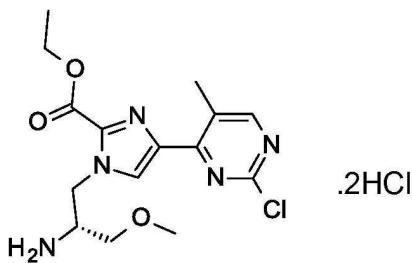
[1105] 6-(디플루오로메틸)피콜린알데하이드(442 mg, 2.81 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(20 mL) 중 (R)-에틸 1-(2-아미노-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 54; 400 mg, 0.94 mmol)에 첨가하였다. 40°C에서 3 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(596 mg, 2.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (R)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)-3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 53; 360 mg, 78%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495$.

[1106]

중간체 54

[1107]

(R)-에틸 1-(2-아미노-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드

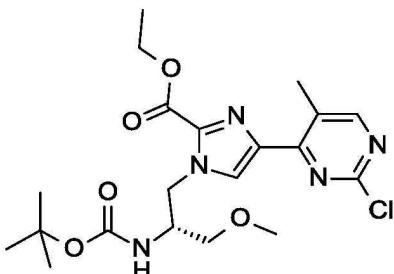


[1108]

[1109] 1,4-디옥산/HCl(20mL) 중 (R)-에틸 1-(2-((*tert*-부록시카르보닐)아미노)-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 55; 1 g, 2.20 mmol)의 용액을 25°C에서 하룻밤 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc(20 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 (R)-에틸 1-(2-아미노-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 54; 0.80 g, 85%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 22°C) δ 1.36 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.48 – 3.66 (5H, m), 3.85 (1H, s), 4.39 (2H, q), 4.64 – 4.79 (2H, m), 8.36 (2H, s), 8.41 (1H, s), 8.62 – 8.67 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$.

[1110] 중간체 55

[1111] (R)-에틸 1-(2-((*tert*-부록시카르보닐)아미노)-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트

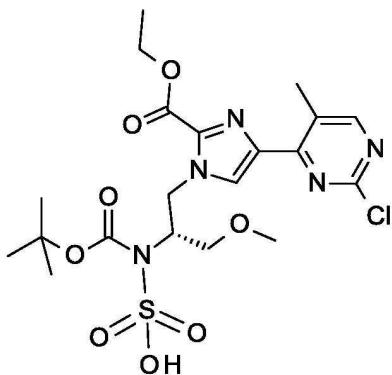


[1112]

[1113] 1M HCl(20 mL, 20.00 mmol)을 공기 하에서 25°C에서 EtOH(20 mL) 중 (R)-(*tert*-부록시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)-3-메톡시프로판-2-일)설팜산(중간체 56; 5 g, 9.36 mmol)에 침가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (50 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (R)-에틸 1-(2-((*tert*-부록시카르보닐)아미노)-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 55; 1.0 g, 23.53%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 22°C) δ 1.32 (9H, s), 1.47 (3H, t), 2.71 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.51 (2H, qd), 4.24 (1H, d), 4.41 – 4.57 (3H, m), 4.73 (1H, dd), 5.11 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.41 (1H, s).

[1114] 중간체 56

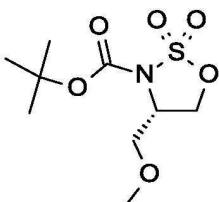
[1115] (R)-(*tert*-부록시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)-3-메톡시프로판-2-일)설팜산



[1116]

[1117] (*S*)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 57; 3.26 g, 12.19 mmol)를 질소 하에서 100°C에서 1,4-디옥산(30 mL) 중 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 2.5 g, 9.37 mmol), K₂CO₃(3.89 g, 28.12 mmol) 및 18-크라운-6 (0.496 g, 1.87 mmol)에 일부씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, DCM으로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 황색 오일로서 원하는 생성물 (*R*)-(*tert*-부톡시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)-3-메톡시프로판-2-일)설팜 산(5.00 g, 100%)을 수득하였으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 534.

[1118] 중간체 57

[1119] (*S*)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드

[1120]

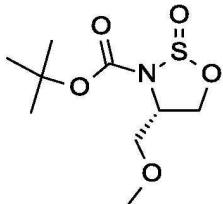
[1121] 질소 하에서 0°C에서 아세토니트릴(30 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2-옥사이드(중간체 58; 3.34 g, 13.29 mmol)의 용액에 메타파요오드산나트륨(3.13 g, 14.62 mmol), 염화루테늄(III)(0.276 g, 1.33 mmol) 및 물(30.0 mL)을 순차적으로 첨가하고, 이어서 0°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석시키고, 여과하여 불용성 무기 염을 제거하였다. 생성된 용액을 에테르(2 x 100 mL)로 추출하고, 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켜, 오일로서 (*S*)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 57; 2.86 g, 80%)를 생성하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27°C) 1.56 (9H, s), 3.41 (3H, s), 3.59 (1H, t), 3.66 (1H, ddd), 4.38 (1H, dddd), 4.52 - 4.67 (2H, m). *m/z*: ES+ [M+H]⁺ 268.

[1122] 중간체 57의 대안적인 제조:

[1123] 물(800 mL) 중 메타파요오드산나트륨(95 g, 444.49 mmol) 및 염화루테늄(0.349 g, 1.33 mmol)의 용액을 10°C에서 아세토니트릴(800 mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2-옥사이드(중간체 58; 111.7 g, 444.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응은 ¹H NMR에 의해 첨가 직후에 완료된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 MTBE(1000 mL)로 희석시키고, 충들을 분리하였다. 유기 충을 물(2 x 500 mL)로 세척하고 농축시켜, 오일로서 (*S*)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 57; 115 g, 95%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.54 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 4.46 (qd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H).

[1124] 중간체 58

[1125] (4S)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2-옥사이드



[1126]

[1127] ♂미다졸(1.629 g, 23.92 mmol)을 DCM(100 mL) 중 염화티오닐(1.75 mL, 23.92 mmol) 및 트리에틸아민(3.33 mL, 23.92 mmol)에 한꺼번에 첨가하고, 질소 하에서 -78°C까지 냉각시켰다. 생성된 용액을 20 분 동안 교반하였다. DCM(26.7 mL) 중 (R)-*tert*-부틸 (1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)카르바메이트(중간체 59; 4.91 g, 23.92 mmol)의 용액을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온되게 하였다. 반응 혼합물에 물(100 mL)을 첨가하고, 이어서 DCM(2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 물질을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 DCM 중 0 내지 10% Et₂O로 용리하는 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서 그리고 부분입체 이성체들의 2:1 혼합물로서 (4S)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2-옥사이드(중간체 58; 3.34 g, 55.6%)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27°C) 1.55 – 1.58 (9H, d), 3.31 (0.5H, t), 3.41 (3H, s), 3.52 – 3.63 (1H, m), 3.90 (0.5 H, dd), 4.17 – 4.4 (1H, m), 4.64 – 4.92 (1H, m), 4.94 – 5.07 (1H, m). m/z: ES+ [M+H]⁺ 252.

[1128]

중간체 58의 대안적인 제조:

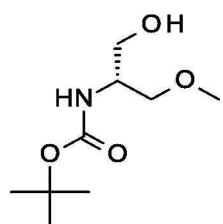
[1129]

디클로로메탄(5 L) 중 1*H*-이미다졸(672 g, 9.76 mol)의 용액에 트리에틸아민(568 g, 5.61 mol)을 첨가하고, 생성된 용액을 -60°C까지 냉각시켰다. 염화티오닐(377 g, 3.17 mol)을 온도를 -50°C 미만으로 유지하면서 혼합물에 적가하였다(2 시간). 이어서, 디클로로메탄(5 L) 중에 용해된 (R)-*tert*-부틸 (1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)카르바메이트(중간체 59; 500 g, 2.44 mol)를, 첨가 내내 -55°C 미만으로 온도를 유지하면서, 4 내지 5 시간의 경과에 걸쳐 적가하였다. 일단 모든 출발 재료가 첨가되면, 반응물을 하룻밤 실온까지 가온되게 두었다. 이어서, 반응 혼합물을 물(약 3 L)에 봇고, 충들을 분리하고, 수성 층을 DCM(1 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 혼합물을 디클로로메탄으로 용리하는 실리카(2 Kg)의 플러그를 통해 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 오일을 생성하였다. 이 오일을 교반하면서 고진공 하에 두어서 잔류 디클로로메탄을 제거하여, 오일로서 그리고 부분입체 이성체들의 36:64 혼합물로서 (4S)-*tert*-부틸 4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2-옥사이드(중간체 58; 489 g, 80%)를 생성하였다.

[1130]

중간체 59

[1131] (R)-*tert*-부틸 (1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)카르바메이트



[1132]

[1133] ♂소-부틸 클로로포르메이트(0.599 mL, 4.56 mmol)를 THF(6 mL) 중 (S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메톡시프로판산(1 g, 4.56 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.501 mL, 4.56 mmol)에 적가하고, 질소 하에서 15 분의 기간에 걸쳐 0°C까지 냉각시켰다. 생성된 혼탁액을 0°C에서 추가 15 분 동안 교반하였다. 물(1.2 mL) 중에 용해된 붕수소화나트륨(0.500 g, 13.23 mmol)을 0°C에서 반응물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 30 분 동안 교반한 후, EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 수성 HCl(2M)로 중화시켰다. 물(50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 염수(50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조 생성물을 생성하였으며, 이것을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 헵탄 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서

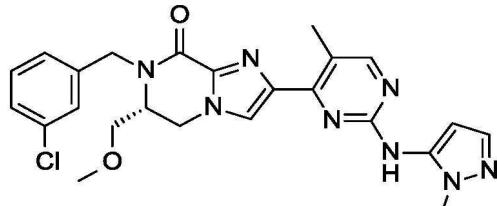
(*R*)-*tert*-부틸 (1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)카르바메이트(중간체 59; 0.510 g, 54.5%)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 27°C) 1.45 (9H, s), 3.36 (3H, s), 3.5 – 3.62 (2H, m), 3.64 – 3.73 (1H, m), 3.74 – 3.84 (2H, m), 5.16 (1H, s). m/z : ES+ [M+Na]⁺ 228.

[1134]

실시예 17

[1135]

(*R*)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



[1136]

[1137]

제2 세대 XantPhos 전촉매(30.8 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 60; 150 mg, 0.35 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(84 mg, 0.87 mmol) 및 Cs_2CO_3 (226 mg, 0.69 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 대지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*R*)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(실시예 17; 34.0 mg, 19.9%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 24°C) δ 2.51 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.29 (1H, s), 3.40 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 4.04 (1H, s), 4.39 – 4.57 (3H, m), 5.09 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.31 – 7.50 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 493.

[1138]

중간체 60

[1139]

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



[1140]

[1141]

1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠(187 mg, 0.91 mmol)을 질소 하에서 25°C에서 DMF(5 mL) 중 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 61; 140 mg, 0.45 mmol) 및 NaH(54.6 mg, 1.36 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 대지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 60; 150 mg, 76%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2.81 (3H, s), 3.30 (4H, s), 3.41 (1H, s), 3.84 (1H, s), 4.17 – 4.28 (2H, m), 4.43 (1H, d), 5.44 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.40 (2H, s), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 432.

[1142]

중간체 61

[1143]

(R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[1144]

[1145]

MeOH 중 NH_3 (15 mL, 105.00 mmol) 중 (R)-에틸 1-(2-아미노-3-메톡시프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 54; 400 mg, 0.94 mmol)의 용액을 하룻밤 25°C에서 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 61; 280 mg, 97%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 23°C) δ 2.78 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.49 – 3.58 (2H, m), 4.16 – 4.33 (2H, m), 4.37 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.45 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

[1146]

중간체 61의 대안적인 제조:

[1147]

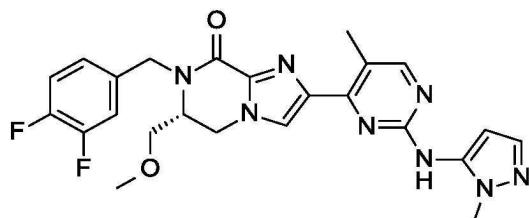
아세톤(500 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 57; 105 g, 383.60 mmol)의 용액을 실온에서 아세톤(500 mL) 및 1,4 디옥산(500 mL)의 혼합물을 중 에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 93 g, 348.73 mmol) 및 K_2CO_3 (57.8 g, 418.47 mmol)의 교반된 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 500 mL로 농축시켰다. 농축된 용액에, 이소-프로필알코올 중 HCl (5 내지 6N, 500 mL, 2500 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 이어서, Et_3N (486 mL, 3487.26 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 55°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1500 mL)로 켄칭하고, 생성된 고체를 여과하였다. 고체 케이크를 물(400 mL) 및 아세톤/물의 1:1 혼합물(200 mL x 2)로 세척하여, 고체로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(82 g, 76%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 20°C) δ 2.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.99 (s, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

[1148]

실시예 18

[1149]

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[1150]

[1151]

제2 세대 XantPhos 전촉매(0.784 g, 0.86 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(200 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 62; 7.5 g, 17.29 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(4.20 g, 43.22 mmol) 및 Cs_2CO_3 (11.27 g, 34.58 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발 건조시켜 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을 C18 -플래시 크로마토그래피(용리 구배: 물(0.1% NH_4HCO_3) 중 5 내지 50% MeCN)로 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 고체로서 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디

하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(실시예 18; 5.50 g, 64.3%)을 수득하였다. (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온은 XRPD에 의해 비정질인 것으로 결정되었다.

[1152]

실시예 18의 대안적인 제조:

[1153]

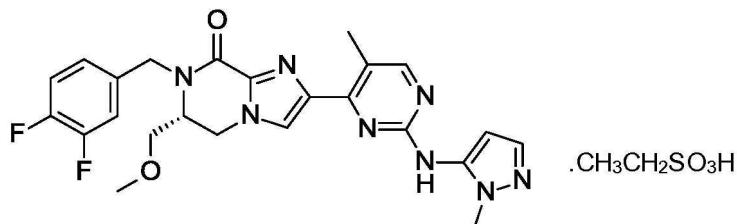
물(120 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 62; 104.7 g, 225.64 mmol), 2-메틸 테트라하이드로푸란(1200 mL) 중 1-메틸-1H-페라졸-5-아민(33.5 g, 338.47 mmol) 및 Cs₂CO₃(147 g, 451.29 mmol)의 혼합물에 질소 하에서 25°C에서 2'-(디사이클로헥실포스파닐)-N,N-디메틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민(7.10 g, 18.05 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(8.27 g, 9.03 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에서 3 회 탈기하고, 이어서 70°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 충들을 분리하였다. 유기 층을 물(500 mL), 수성 시트르산(1N, 600 mL) 및 물(200 mL)로 연속해서 세척하였다. Silicycle(Si-SH, 150 g)을 40°C에서 유기 층에 첨가하고, 20 시간 동안 교반하였다. 여과 후에, 여과액을 농축시키고, 잔류물을 CO₂, 140 bar에서 Kromasil DIOL 컬럼(용리구배: 25% EtOH/NH₃ 100/0.5)을 사용하여 SFC 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 고체로서 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(실시예 18; 72.6 g, 65%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.51 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.39 (1H, dd), 3.69 (3H, s), 4.03 (1H, dt), 4.38 (1H, d), 4.44 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 5.08 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.41 (1H, dt), 7.47 (1H, ddd), 7.93 (1H, s), 8.31 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 495.

[1154]

실시예 18a

[1155]

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 에탄설�onium 부가물, 형태 1의 제조



[1156]

[1157]

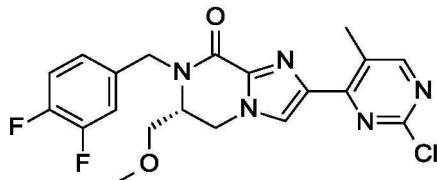
55°C에서 MeCN(500 mL) 중 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(실시예 18; 114 g, 200.56 mmol)의 뜨거운 용액에 아세토니트릴(100 mL) 중 에탄설�onium(17.02 mL, 210.59 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간에 걸쳐 5°C까지 서서히 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하고, 차가운 MeCN(200 mL)으로 세척하여, 고체로서 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 형태 1(실시예 18a; 119 g, 98%)의 에탄설�onium 부가물, 형태 1을 수득하였다. 부가물은 ¹H NMR에 의해 1:1 몰비의 에탄설�onium:(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온인 것으로 결정되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 24°C) δ 1.08 (3H, t), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.41 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 3.97 - 4.12 (1H, m), 4.32 - 4.62 (3H, m), 5.08 (1H, d), 6.48 (1H, d), 7.17 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.52 (2H, m), 7.55 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.67 (1H, s). (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온 에탄설�onium 부가물, 형태 1은 XRPD에 의해 결정질인 것으로 결정되었고(도 1), 용점이 203.8°C(개시)였다(도 2).

[1158]

중간체 62

[1159]

(R)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



[1160]

[1161] 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(6.05 g, 29.25 mmol)을 질소 하에서 25°C에서 DMF(80 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 61; 6g, 19.50 mmol) 및 NaH(2 g, 50. mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(400 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 250 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시키, 밝은 황색 고체로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 62; 8.00 g, 95%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.35-3.42 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.42 (1H, d), 5.34 (1H, d), 7.08-7.30 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.43 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 434.

[1162]

중간체 62의 대안적인 제조:

[1163]

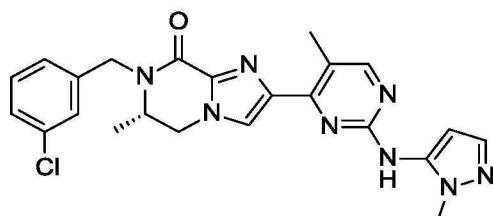
Cs₂CO₃(115 g, 354.44 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 MeCN(800 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 61; 79.5 g, 253.17 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C까지 가열하고, MeCN(100 mL)을 중류 제거하였다. 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(64.2 g, 303.80 mmol)을 60°C에서 첨가하고, 60 내지 70°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 500 mL로 농축시키고, EtOAc(1000 mL) 및 물(500 mL)로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 유기 층을 물(2 x 500 mL)로 세척하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 40°C에서 MTBE(120 mL) 및 햅탄(480 mL)의 혼합물 중에서 교반하고, 생성된 고체를 여과하고, 햅탄(250 mL)으로 세척하여, 고체로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(100 g, 91%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 24°C) δ 2.37 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.28 (1H, dd), 3.92 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.35 (2H, d), 4.95 (1H, d), 7.06 - 7.22 (1H, m), 7.22 - 7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.47 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 434.

[1164]

실시예 19

[1165]

(S)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1166]

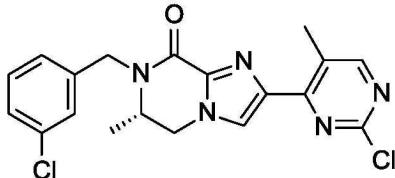
[1167]

제2 세대 XantPhos 전촉매(33.1 mg, 0.04 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 63; 150 mg, 0.37 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(91 mg, 0.93 mmol) 및 Cs₂CO₃(243 mg, 0.75 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시키 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리체로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시키, 백색 고체로서 (S)-7-(3-클로로벤

질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 19; 71.0 mg, 41.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 24°C) δ 1.14 (3H, d), 2.53 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00 (1H, s), 4.30 – 4.48 (3H, m), 5.07 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.31 – 7.45 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.22 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$.

[1168] 중간체 63

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

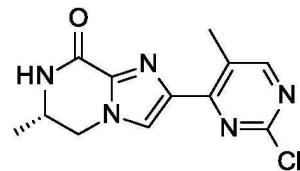


[1170]

1-(브로모메틸)-3-클로로벤젠(1332 mg, 6.48 mmol)을 질소 하에서 25°C에서 DMF(10 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 64; 300 mg, 1.08 mmol) 및 NaH(259 mg, 6.48 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)로 켄칭하고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 10 내지 60% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-클로로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 63; 300 mg, 69.0%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 22°C) δ 1.24 – 1.34 (3H, m), 2.81 (3H, s), 3.84 – 3.92 (1H, m), 4.03 – 4.19 (2H, m), 4.37 (1H, dd), 5.45 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.30 – 7.34 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.45 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402$.

[1172] 중간체 64

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

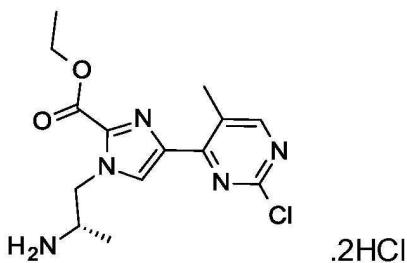


[1174]

$\text{NH}_3(\text{MeOH}$ 중 7N, 20 mL, 140 mmol) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 65; 2.8 g, 7.77 mmol)의 용액을 하룻밤 25°C에서 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 백색 고체로서 원하는 생성물 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(2.1 g, 97%)을 수득하였으며, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278$.

[1176] 중간체 65

(S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드



[1178]

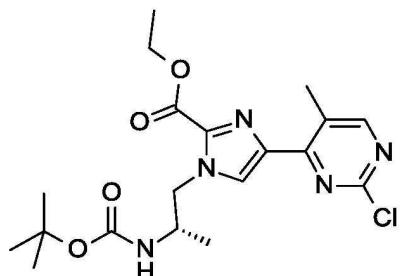
[1179] EtOH(20 mL) 중 33% HCl(가스) 중 (S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 66; 3.4 g, 8.02 mmol)의 용액을 25°C에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 백색 고체로서 원하는 생성물 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 65; 2.80 g, 97%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 24°C) δ 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.74 (1H, s), 4.39 (2H, q), 4.58 – 4.76 (2H, m), 8.37 (2H, s), 8.47 (1H, s), 8.61 – 8.67 (1H, m). m/z (ES $^+$), [M+H] $^+$ = 324.

[1180]

중간체 66

[1181]

(S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트



[1182]

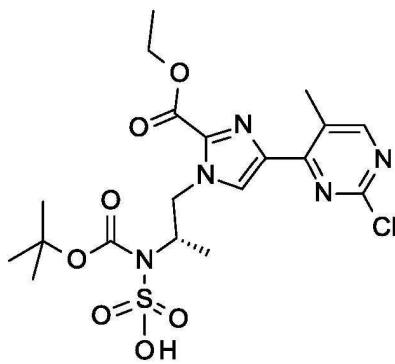
[1183] 1M HCl(20 mL, 20.00 mmol)을 공기 하에서 25°C에서 EtOH(20 mL) 중 (S)-(*tert*-부톡시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산(중간체 67; 5 g, 9.92 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-에틸 1-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 66; 3.40 g, 81%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, 24°C) δ 1.27 (3H, dd), 1.35 (9H, s), 1.48 (3H, t), 2.72 (3H, s), 4.09 – 4.18 (1H, m), 4.47 (3H, qd), 4.64 (2H, dd), 8.01 (1H, s), 8.42 (1H, s). m/z (ES $^+$), [M+H] $^+$ = 424.

[1184]

중간체 67

[1185]

(S)-(*tert*-부톡시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산



[1186]

[1187]

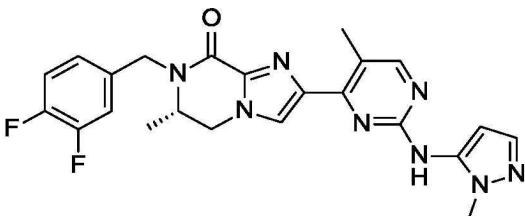
(S)-*tert*-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 12; 3.34 g, 14.06 mmol)를 질소 하에서 80°C에서 아세토니트릴(3 mL) 중 에틸 4-(2-디클로로페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 3 g, 11.25 mmol) 및 K₂CO₃(3.11 g, 22.50 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, MeCN으로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 황색 오일로서 원하는 생성물 (S)-(tert-부톡시카르보닐)(1-(4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-2-(에톡시카르보닐)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판-2-일)설팜산(5.00 g, 88%)을 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 504.

[1188]

실시예 20

[1189]

(S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온



[1190]

[1191]

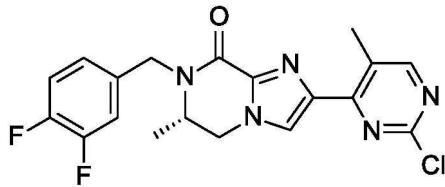
1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 68; 189 mg, 0.47 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(91 mg, 0.94 mmol), Cs₂CO₃(457 mg, 1.40 mmol) 및 제3 세대 BrettPhos 전촉매(42.4 mg, 0.05 mmol)를 질소 분위기 하에서 110°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 4 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 전조시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를, 용리제로서 물(0.01% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 전조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(실시예 20; 63.8 mg, 29.3%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 24.8°C) δ 1.14 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.95 - 4.03 (1H, m), 4.29 - 4.38 (2H, m), 4.44 (1H, dd), 5.06 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.37 - 7.53 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 465.

[1192]

중간체 68

[1193]

(S)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온



[1194]

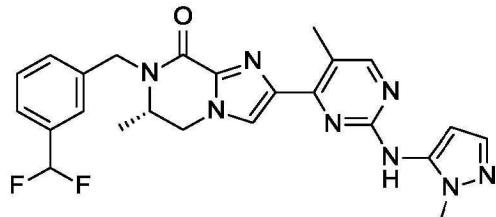
[1195] NaH(108 mg, 2.70 mmol)를 질소 하에서 0°C에서 DMF(5 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 64; 250 mg, 0.90 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(373 mg, 1.80 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 켄칭하고, EtOAc(4 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(3 x 20 mL), 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 3% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 68; 189 mg, 52%)을 수득하였다. m/z (ES $^{+}$), $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 404$.

[1196]

실시예 21

[1197]

(S)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1 H -파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1198]

[1199]

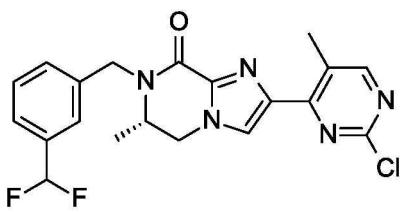
BrettPhos 제3 세대 전촉매(12.44 mg, 0.02 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 Cs_2CO_3 (304 mg, 0.93 mmol), 1-메틸-1 H -파라졸-5-아민(91 mg, 0.93 mmol) 및 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 69; 130 mg, 0.31 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.1% 포름산을 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1 H -파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 21; 85 mg, 57.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.36-4.44 (3H, m), 5.14 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.50-7.59 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z (ES $^{+}$), $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 479$.

[1200]

중간체 69

[1201]

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

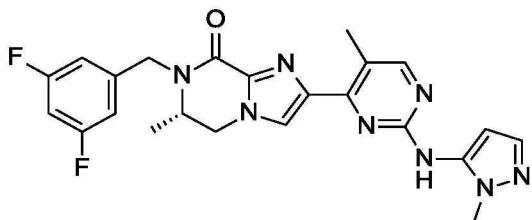


[1202]

[1203] 1-(브로모메틸)-3-(디플루오로메틸)벤젠(207 mg, 0.94 mmol)을 DMF(3 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 64; 130 mg, 0.47 mmol) 및 NaH(56.2 mg, 1.40 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)에 끊고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(130 mg, 66.5%)을 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 418.

[1204] 실시예 22

[1205] (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

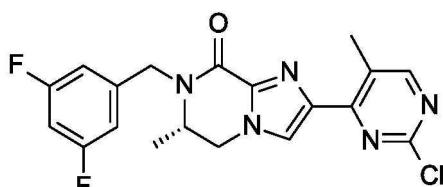


[1206]

[1207] BrettPhos 제3 세대 전촉매(12.88 mg, 0.02 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(94 mg, 0.97 mmol), (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 70; 130 mg, 0.32 mmol) 및 Cs₂CO₃(315 mg, 0.97 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 7% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(0.1% 포름산을 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 22; 60 mg, 40.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.15 (3H, d), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.46-4.52 (1H, dd), 5.08 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.12-7.18 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 465.

[1208] 중간체 70

[1209] (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



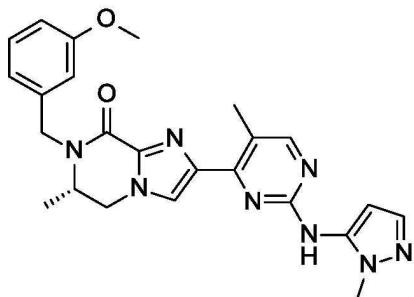
[1210]

[1211] 1-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤젠(194 mg, 0.94 mmol)을 DMF(3 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 64; 130 mg, 0.47 mmol) 및 NaH(37.4 mg, 0.94 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)에 끊고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 70; 130 mg,

68.8%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 1.15 (3H, d), 2.64 (3H, s), 4.02 (1H, s), 4.26 - 4.42 (2H, m), 4.47 - 4.57 (1H, m), 5.09 (1H, d), 7.15 (3H, d), 8.27 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$.

[1212] 실시예 23

(S)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

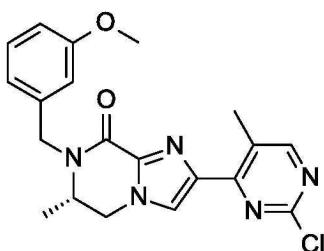


[1214]

1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 71; 193 mg, 0.49 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(94 mg, 0.97 mmol), Cs_2CO_3 (474 mg, 1.46 mmol) 및 제3 세대 BrettPhos 전촉매(44.0 mg, 0.05 mmol)를 질소 분위기 하에서 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 잔류물을 플래시 실리카크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 5% MeOH)로 정제하고, 분획을 함유하는 화합물을 중발 건조시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.01% NH_4HCO_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 23; 81 mg, 36.2%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 22.4°C) δ 1.12 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.90 - 3.99 (1H, m), 4.25 - 4.44 (3H, m), 5.09 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.87 (1H, ddd), 6.92 - 7.00 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.22 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459$.

[1216] 중간체 71

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1218]

배치 1: NaH (8.64 mg, 0.22 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DMF(1 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 64; 20 mg, 0.07 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 30 분 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)-3-메톡시벤젠(29.0 mg, 0.14 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 배치 2: NaH (56.2 mg, 1.40 mmol)를 질소 하에서 20°C에서 DMF(3 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(130 mg, 0.47 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 1-(브로모메틸)-3-메톡시벤젠(188 mg, 0.94 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 재료의 2 개의 배치를 합하고, 하기 절차를 합한 배치에 적용하였다:

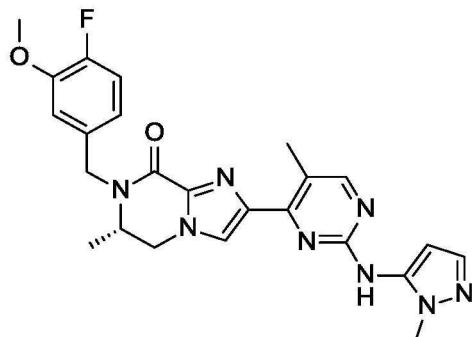
반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(2 x 15 mL), 염수(15 mL)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 (*S*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 71; 193 mg, 89%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 23.0°C) δ 1.29 (3H, d), 2.81 (3H, s), 3.80 - 3.93 (4H, m), 3.98 - 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, dd), 5.32 (1H, s), 5.50 (1H, d), 6.84 - 6.99 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.45 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398$.

[1220]

실시예 24

[1221]

(*S*)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온



[1222]

[1223]

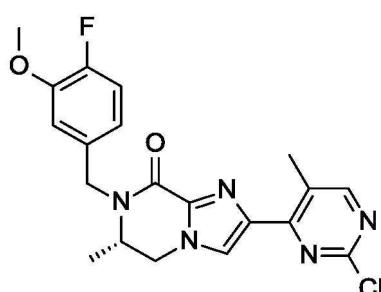
1,4-디옥산(5 mL) 중 (*S*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 72; 205 mg, 0.49 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(96 mg, 0.99 mmol), Cs_2CO_3 (482 mg, 1.48 mmol) 및 제3 세대 BrettPhos 전촉매(44.7 mg, 0.05 mmol)를 질소 분위기 하에서 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.01% NH_4HCO_3 를 함유함) 및 MeCN 의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*S*)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(실시예 24; 59.0 mg, 25.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 22.3°C) δ 1.13 (3H, d), 2.53 (3H, d), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (1H, dd), 4.23 - 4.44 (3H, m), 5.10 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.96 (1H, ddd), 7.14 - 7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.22 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477$.

[1224]

중간체 72

[1225]

(*S*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온

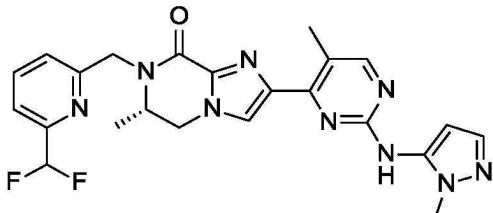


[1226]

[1227] 배치 1: NaH(56.2 mg, 1.40 mmol)를 질소 하에서 20°C에서 DMF(3 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(130 mg, 0.47 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-1-플루오로-2-메톡시벤젠(205 mg, 0.94 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 배치 2: NaH(8.64 mg, 0.22 mmol)를 질소 하에서 20°C에서 DMF(1 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(20 mg, 0.07 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-1-플루오로-2-메톡시벤젠(31.6 mg, 0.14 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 재료의 2 개의 배치를 합하고, 하기 절차를 합한 배치에 적용하였다: 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(15 mL)로 켄칭하고, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물(2 x 15 mL), 염수(15 mL)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(4-플루오로-3-메톡시벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(205 mg, 91%)을 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 416.

[1228] 실시예 25

[1229] (S)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

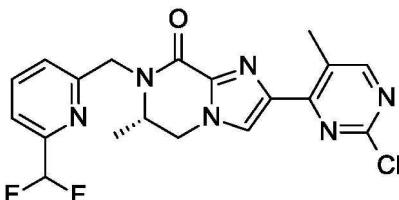


[1230]

[1231] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(0.541 g, 0.60 mmol)를 1,4-디옥산(100 mL) 중 Cs₂CO₃(11.67 g, 35.81 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(3.48 g, 35.81 mmol) 및 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 73; 5 g, 11.94 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을 C18-플래시 크로마토그래피(용리 구배: 물(0.1% NH₄CO₃를 함유함) 중 5 내지 40% MeCN)로 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 25; 3.50 g, 61.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.19 (3H, d), 2.45 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.03-4.17 (1H, m), 4.33-4.41 (1H, dd), 4.45-4.520 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.60-7.69 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.97-8.02 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.23 (1H, s); *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 480.

[1232] 중간체 73

[1233] (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



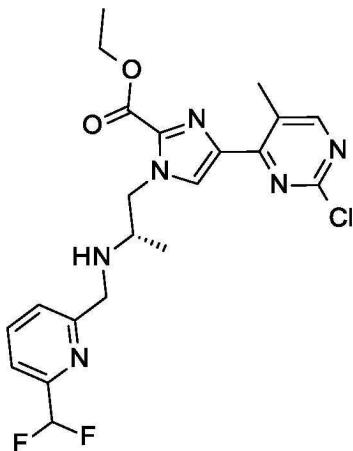
[1234]

[1235] 아세트산나트륨(2.047 g, 24.95 mmol)을 에탄올(무수, 99.5%, 100 mL) 중 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)프로필-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체

74; 5.8g, 12.48 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 73; 5.00 g, 96%)을 수득하였다. m/z (ES+), $[M+H]^+ = 419$.

[1236] 중간체 74

(S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트

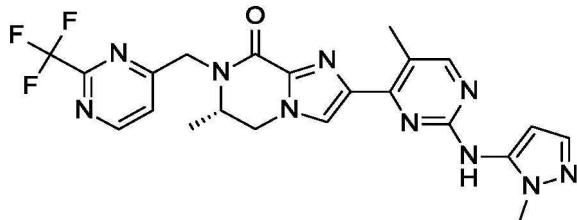


[1238]

소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(9.62 g, 45.37 mmol)를 DCM(100 mL) 중 DIPEA(7.92 mL, 45.37 mmol), (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 65; 6 g, 15.12 mmol), 6-(디플루오로메틸)파콜린알데하이드(3 g, 19.09 mmol) 및 아세트산(2.60 mL, 45.37 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (300 mL)에 끊고, DCM(2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-(2-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 74; 5.8 g, 82%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[M+H]^+ = 465$.

[1240] 실시예 26

(S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



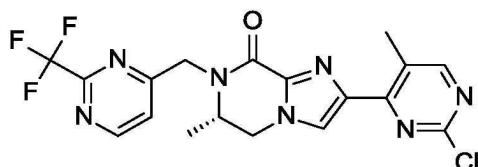
[1242]

1,4-디옥산(2.5 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 75; 60 mg, 0.14 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(39.9 mg, 0.41 mmol), Cs_2CO_3 (134 mg, 0.41 mmol) 및 제3 세대 BrettPhos 전촉매(12.42 mg, 0.01 mmol)를 질소 분위기 하에서 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.01% NH_4HCO_3 를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을

사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 밝은 황색 고체로서 (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시 예 26; 21 mg, 30.7%)을 수득하였다. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25.5 $^{\circ}$ C) δ 1.44 (3H, d), 2.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.21 (1H, dd), 4.30 (1H, t), 4.42 (1H, d), 4.63 (1H, dd), 5.48 (1H, d), 6.38 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.68 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.90 (1H, d). m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 499.

[1244] 중간체 75

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



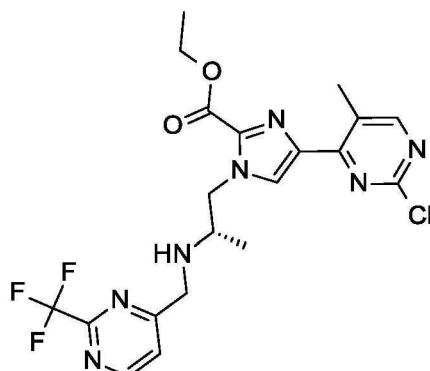
[1246]

NH₃(MeOH 중 7N, 10 mL)를 공기 하에서 20 $^{\circ}$ C에서 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 76; 100 mg, 0.21 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 50 $^{\circ}$ C에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 75; 60 mg, 66.3%)을 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 438.

[1247]

중간체 76

(S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[1248]

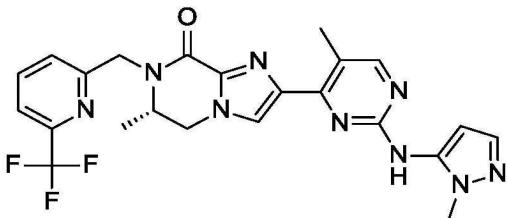
중간체 76

2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-카르보알데하이드(147 mg, 0.83 mmol)를 공기 하에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 65; 250 mg, 0.69 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 40 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(441 mg, 2.08 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(5 mL)로 켄칭하고, DCM(5 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 2 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((2-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 76; 110 mg, 32.8%)를 수득하였다. m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 484.

[1252]

실시예 27

(*S*)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



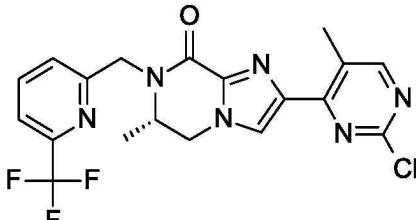
[1254]

제3 세대 BrettPhos 전촉매(11.90 mg, 0.01 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(87 mg, 0.89 mmol), Cs₂CO₃(291 mg, 0.89 mmol) 및 (*S*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 77; 130 mg, 0.30 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하고, 분획을 함유하는 생성물을 증발시켜 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.1% 포름산을 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*S*)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(실시예 27; 100 mg, 67.5%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.20 (3H, d), 2.56 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.05-4.18 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.51-4.60 (2H, m), 5.212 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.76-7.83 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.06-8.11 (1H, m), 8.32 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 498.

[1256]

중간체 77

(*S*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온



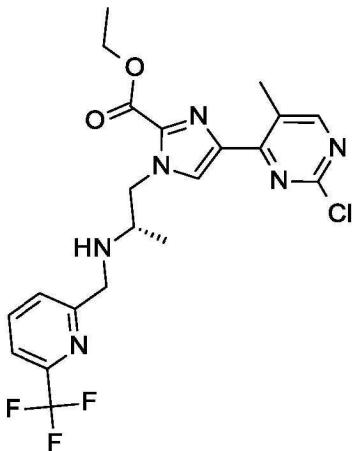
[1258]

(*S*)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 78; 140 mg, 0.29 mmol)를 NH₃(MeOH 중 7N) 용액(10 mL)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 이로써, 백색 고체로서 (*S*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 77; 110 mg, 87%)을 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 437.

[1260]

중간체 78

(*S*)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트



[1262]

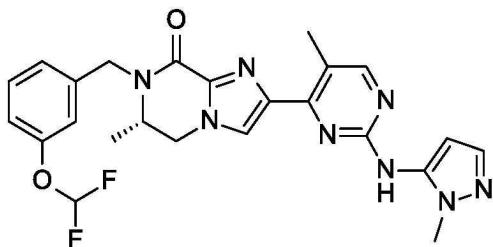
6-(트리플루오로메틸)파콜린알데하이드(110 mg, 0.63 mmol)를 DCM(15 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 250 mg, 0.63 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(267 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 NaHCO_3 (50 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 담황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 오일로서 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)파리미딘-2-일)메틸)아미노)프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 78; 140 mg, 46%)를 수득하였다. m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$.

[1264]

실시예 28

[1265]

(S)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1266]

제3 세대 BrettPhos 전촉매(11.99 mg, 0.01 mmol)를 질소 하에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(87 mg, 0.90 mmol), (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 79, 130 mg, 0.30 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 7% MeOH)로 정제하고, 분획을 함유하는 화합물을 증발시켜 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.1을 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 28; 80 mg, 54%)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.11(3H, d), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.90-4.10 (1H, m), 4.31-4.45 (3H, m), 5.10 (1H, d), 6.29 (1H, d), 7.00-7.50 (4H, m), 7.92(1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.21 (1H, s). m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495$.

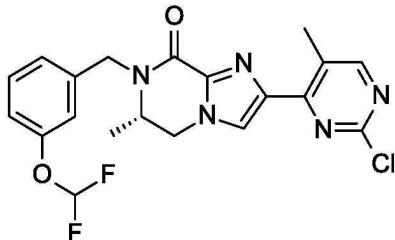
[1268]

중간체 79

[1269]

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-

a] 피라진-8(5H)-온

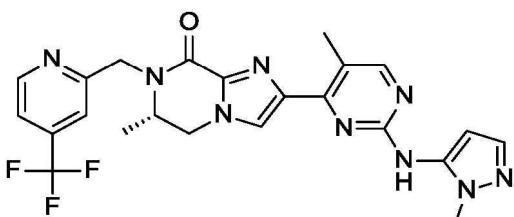


[1270]

[1271] 3-(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(108 mg, 0.63 mmol)를 DCM(15 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 250 mg, 0.63 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(267 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(50 mL)에 붓고, DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 이어서, 이 고체를 NH₃(MeOH 중 7N, 15.00 mL)로 처리하고, 50°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 밝은 황색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메톡시)벤질)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(130 mg, 47.5%)을 수득하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 434.

[1272]

[1273] (S) -6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-7-((4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온

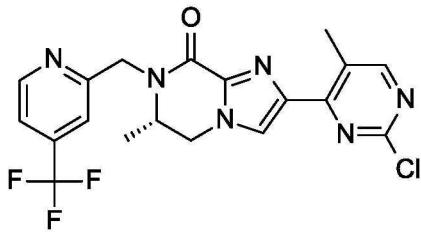


[1274]

[1275] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(31.1 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 80; 300 mg, 0.69 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(167 mg, 1.72 mmol) 및 Cs₂CO₃(448 mg, 1.37 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 화합물을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 28; 141 mg, 41.3%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 1.21 (3H, d), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.13 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 4.58 (1H, d), 5.26 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, d), 9.24 (1H, s). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 498.

[1276] 중간체 80

[1277] (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[1278]

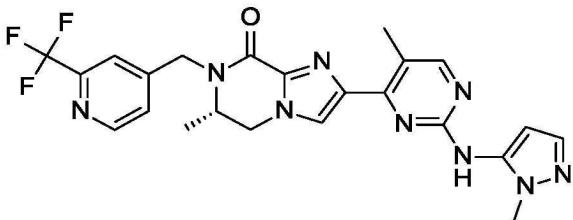
4-(트리플루오로메틸)파콜린알데하이드(136 mg, 0.78 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 280 mg, 0.71 mmol), DIPEA(0.37 mL, 2.12 mmol) 및 AcOH(0.121 mL, 2.12 mmol)에 첨가하였다. 25°C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(449 mg, 2.12 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 50°C에서 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 총을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((4-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 80; 300 mg, 97%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 1.60 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.07 - 4.20 (1H, m), 4.26 (1H, s), 4.36 - 4.45 (1H, m), 4.50 (1H, dd), 5.54 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, d).

[1280]

실시예 30

[1281]

(S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1282]

[1283]

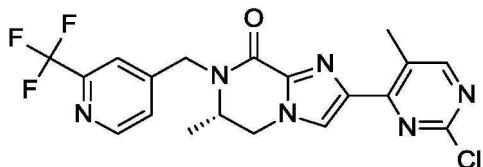
제3 세대 BrettPhos 전촉매(31.1 mg, 0.03 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(8 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 81; 300 mg, 0.69 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(167 mg, 1.72 mmol) 및 Cs₂CO₃(448 mg, 1.37 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 화합물을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 30; 200 mg, 58.5%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 23°C) δ 1.18 (3H, d), 2.61 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.00-4.13 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, d), 4.45-4.60 (2H, m), 5.18 (1H, d), 6.30 (1H, s), 6.20 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.73 (1H, d), 9.23 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 498.

[1284]

중간체 81

[1285]

(S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)파리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

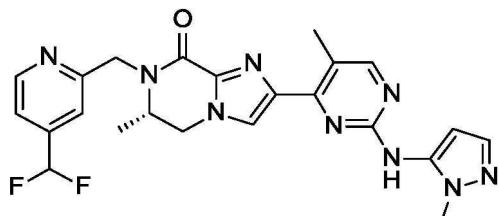


[1286]

[1287] 2-(트리플루오로메틸)이소니코틴알데하이드(170 mg, 0.97 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(15 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 350 mg, 0.88 mmol), DIPEA(0.462 mL, 2.65 mmol) 및 AcOH(0.152 mL, 2.65 mmol)에 첨가하였다. 25°C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(561 mg, 2.65 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하고, 50°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (50 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(320 mg, 83%)을 수득하였다. m/z (ES $^+$), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$.

[1288]

[1289] (S) -7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

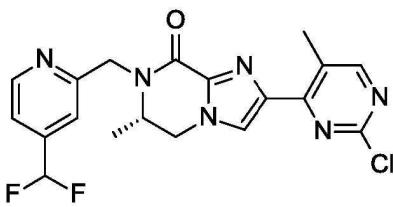


[1290]

[1291] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(51.9 mg, 0.06 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 (S)-2-(2-클로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 82; 240 mg, 0.57 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(111 mg, 1.15 mmol) 및 Cs₂CO₃(373 mg, 1.15 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 120°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 4 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 증발 조시켜 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 조시켜, 백색 고체로서 (S)-7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 31; 92 mg, 33.5%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.2°C) δ 1.36 (3H, d), 2.69 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.09 (1H, dd), 4.22 (1H, tt), 4.37 – 4.49 (2H, m), 5.50 (1H, d), 6.31 (1H, d), 6.64 (1H, t), 7.01 (1H, s), 7.36 – 7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.69 (1H, d). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 480.

[1292]

[1293] (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-((4-(디플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



[1294]

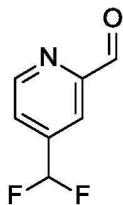
[1295] 4-(디플루오로메틸)파콜린알데하이드(중간체 83; 154 mg, 0.98 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 300 mg, 0.76 mmol), DIPEA(0.396 mL, 2.27 mmol) 및 AcOH(0.130 mL, 2.27 mmol)에 첨가하였다. 25°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세토부로하이드라이드(481 mg, 2.27 mmol)를 첨가하고, 반응물을 25°C에서 0.5 시간 동안 교반하고, 50°C에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-((4-(디플루오로메틸)파리미딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5*H*)-온(중간체 82; 240 mg, 76%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.5°C) δ 1.37 (3H, d), 2.79 (3H, d), 4.10 (1H, dd), 4.25 (1H, tdd), 4.35 - 4.53 (2H, m), 5.50 (1H, d), 6.64 (1H, t), 7.33 - 7.47 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, dd). *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 419.

[1296]

중간체 83

[1297]

4-(디플루오로메틸)파콜린알데하이드



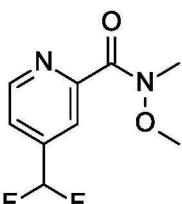
[1298]

[1299] LiAlH₄(0.274 g, 7.22 mmol)를 질소 하에서 -78°C까지 냉각된 THF(10 mL) 중 4-(디플루오로메틸)-*N*-메톡시-*N*-메틸파콜린아미드(중간체 84; 1.2 g, 5.55 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 20 분 동안 교반하였다. EtOAc(1 mL)를 첨가하고, 이어서 반응물을 -78°C에서 물(0.3 mL)로 켄칭하였다. 15% NaOH 수성 용액(1.5 mL) 및 추가로 물(0.3 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 녹색 오일로서 4-(디플루오로메틸)파콜린알데하이드(중간체 83; 1.09 g)를 수득하였다. 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. *m/z* (ES+), [M+H]⁺ = 158.

[1300]

중간체 84

[1301]

4-(디플루오로메틸)-*N*-메톡시-*N*-메틸파콜린아미드

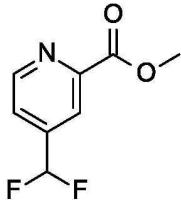
[1302]

[1303] 트리메틸알루미늄(*n*-헥산 중 2M, 40.1 mL, 80.15 mmol)을 질소 하에서 20 분의 기간에 걸쳐 0°C에서 DCM(80 mL) 중 *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(6.25 g, 64.12 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 20 분 동안 교반하였다. DCM(20 mL) 중 메틸 4-(디플루오로메틸)파콜리네이트(중간체 85; 3.0 g, 16.03 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 0°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C

에서 2M NaOH(50 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 30 내지 40% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 오일로서 4-(디플루오로메틸)-N-메톡시-N-메틸피콜린아미드(중간체 84; 2.47 g, 71.3%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD, 20.3°C) δ 3.42 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.94 (1H, t), 7.65 – 7.72 (1H, m), 8.75 – 8.82 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217$.

[1304] 중간체 85

[1305] 메틸 4-(디플루오로메틸)피콜리네이트

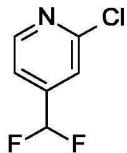


[1306]

MeOH(150 mL) 중 2-클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘(중간체 86; 6.9 g, 42.19 mmol), 아세트산칼륨(8.28 g, 84.38 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.543 g, 2.11 mmol)를 70°C에서 24 시간 동안 10 atm에서 CO의 분위기 하에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 20 내지 30% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 메틸 4-(디플루오로메틸)피콜리네이트(중간체 85; 6.30 g, 80%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD, 20.1°C) δ 4.03 (3H, s), 6.98 (1H, t), 7.79 – 7.86 (1H, m), 8.30 (1H, dd), 8.86 (1H, dd). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188$.

[1308] 중간체 86

2-클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘

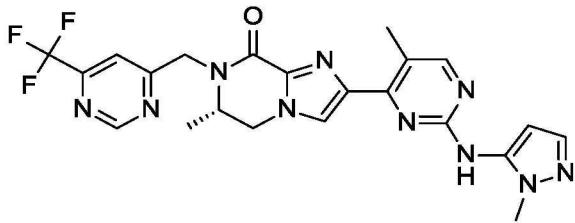


[1310]

DAST(20.53 mL, 155.42 mmol)를 질소 하에서 0°C에서 10 분의 기간에 걸쳐 DCM(150 mL) 중 2-클로로이소니코틴 알데하이드(10 g, 70.64 mmol)에 적가하였다. 온도를 실온까지 증가시키고, 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NaHCO_3 로 켄칭하고 pH 7 내지 8로 조정하였다. 수성 상을 DCM(3 x 150 mL)으로 추출하고, 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 5 내지 10% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 2-클로로-4-(디플루오로메틸)피리딘(중간체 86; 7.00 g, 60.6%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20.5°C) δ 6.65 (1H, t), 7.38 (1H, dd), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, dd). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164$.

[1312] 실시예 32

(S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

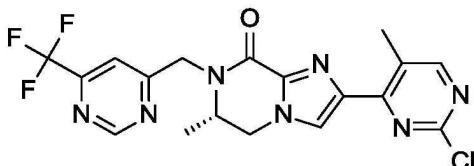


[1314]

[1315] 제3 세대 BrettPhos 전촉매(12.42 mg, 0.01 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(4 mL) 중 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 87; 120 mg, 0.27 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-5-아민(66.5 mg, 0.69 mmol) 및 Cs₂CO₃(179 mg, 0.55 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (S)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 32; 60 mg, 43.9%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14 – 4.21 (m, 1H), 4.34 – 4.46 (m, 1H), 4.56 – 4.71 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 499.

[1316] 중간체 87

[1317] (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온

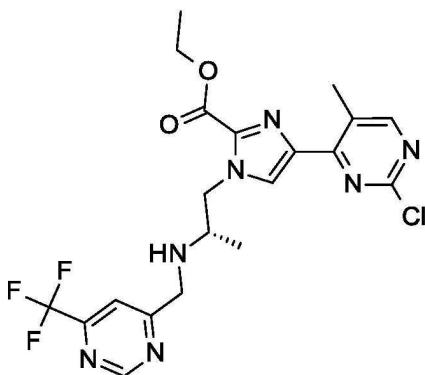


[1318]

[1319] 아세트산나트륨(212 mg, 2.58 mmol)을 EtOH(5 mL) 중 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)아미노프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 88; 250 mg, 0.52 mmol)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 87; 120 mg, 53.1%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 20.5°C) δ 1.45 (d, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.43 (d, 1H), 4.15-4.25 (m 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 438.

[1320] 중간체 88

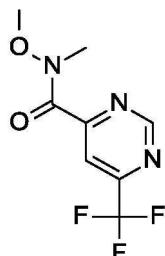
[1321] (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)메틸)아미노프로필)-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[1322]

[1323] Cp_2ZrHCl (492 mg, 1.91 mmol)을 질소 하에서 THF(10 mL) 중 *N*-메톡시-*N*-메틸-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-카르복스아미드(중간체 89; 300 mg, 1.28 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 20 분 동안 교반하고, 이어서 직접 사용하였다. DCM(15 mL) 중 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(385 mg, 1.81 mmol), 아세트산(0.104 mL, 1.81 mmol), (S)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 64; 240 mg, 0.60 mmol) 및 DIPEA(0.317 mL, 1.81 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 추가의 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(385 mg, 1.81 mmol)를 첨가하고, 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (75 mL)에 붓고, DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: MeOH 중 0 내지 5% DCM)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 담황색 고체로서 (S)-에틸 4-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-1-(2-((6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-일)메틸)아미노)프로필)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 88; 250 mg, 85%)를 수득하였다. m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

[1324] 중간체 89

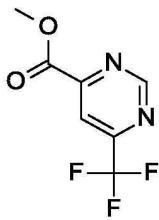
[1325] *N*-메톡시-*N*-메틸-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-카르복스아미드

[1326]

[1327] 트리메틸알루미늄(*n*-헥산 중 2M, 72.8 mL, 145.54 mmol)을 질소 하에서 20 분의 기간에 걸쳐 0°C에서 DCM(150 mL) 중 *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(10.65 g, 109.16 mmol)에 적가하였다. 생성된 용액을 0°C에서 20 분 동안 교반하였다. DCM(70 mL) 중 메틸 6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-카르복실레이트(중간체 90; 7.5 g, 36.39 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 2M NaOH(100 mL)로 켄칭하고, DCM(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 25% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 오일로서 *N*-메톡시-*N*-메틸-6-(트리플루오로메틸)페리미딘-4-카르복스아미드(중간체 89; 5.63 g, 65.8%)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20.2°C) δ 3.42 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.90 (1H, s), 9.41 - 9.47 (1H, m). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 236$.

[1328] 중간체 90

[1329] 메틸 6-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-카르복실레이트

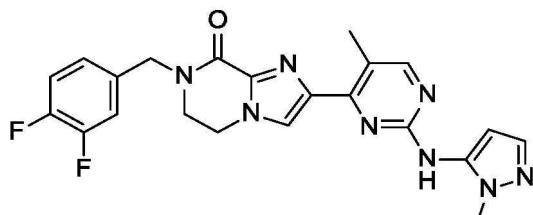


[1330]

[1331] MeOH(300 mL) 중 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)파리미딘(10 g, 54.79 mmol), 아세트산칼륨(10.75 g, 109.57 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂(2.00 g, 2.74 mmol)를 70°C에서 6 시간 동안 10 atm에서 CO의 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: 석유 에테르 중 0 내지 20% EtOAc)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 메틸 6-(트리플루오로메틸)파리미딘-4-카르복실레이트(중간체 90; 7.86 g, 69.6%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.3°C) δ 4.11 (3H, s), 8.37 (1H, d), 9.55 – 9.61 (1H, m). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 207.

[1332] 실시예 33

[1333] 7-(3,4-디플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

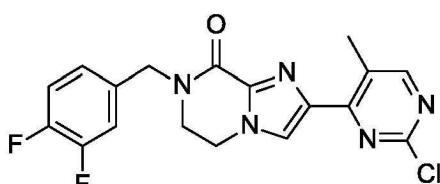


[1334]

[1335] 제2 세대 XantPhos 전촉매(78 mg, 0.09 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 91; 340 mg, 0.87 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(169 mg, 1.74 mmol) 및 Cs₂CO₃(568 mg, 1.74 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜 고체를 수득하였다. 이 고체를, 용리제로서 물(0.05% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 7-(3,4-디플루오로벤질)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 33; 89 mg, 22.6%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20.1°C) δ 2.68 (3H, d), 3.68 – 3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.25 – 4.33 (2H, m), 4.77 (2H, s), 6.29 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.07 – 7.28 (3H, m), 7.49 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.29 (1H, d). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 451.

[1336] 중간체 91

[1337] 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



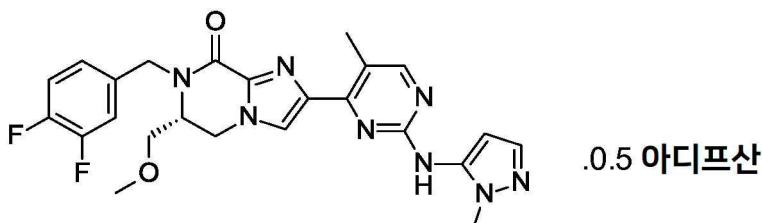
[1338]

[1339] NaH(91 mg, 2.28 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DMF(5 mL) 중 2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6,7-디하이드

로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 48; 200 mg, 0.76 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(314 mg, 1.52 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물(50 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 황색 고체로서 2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 91; 340 mg)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 19.9°C) δ 2.64 (3H, s), 3.74 – 3.82 (2H, m), 4.36 – 4.44 (2H, m), 4.70 (2H, s), 7.37 – 7.51 (3H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 (1H, s). m/z (ES $^+$), [M+H] $^+$ = 390.

[1340] 실시예 34

(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1의 제조

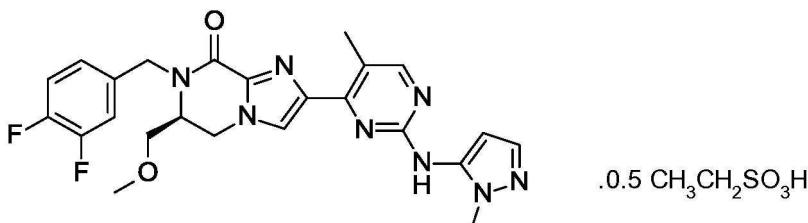


[1342]

50 mg의 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(실시예 18)을 대략 0.5 mL의 메탄을 중에 용해시켰다. 히트 건을 사용하여 용해를 보조하였다. 16 mg의 아디프산을 대략 0.5 mL의 메탄을 중에 용해시켰다. 히트 건을 사용하여 용해를 보조하였다. 이어서, (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 용액을 아디프산 용액에 서서히 첨가하였다. 이것은 용액으로서 유지되었다. 자석 교반 바를 투입하고, 용액을 상온에서 교반되게 하였다. 침전물이 대략 15분 후에 관찰되었다. 자유 유동 침전물이 달성될 때까지 추가 부피의 메탄을 첨가하고, 침전물을 하룻밤 교반되게 하였다. 이어서, 침전물을 여과하여 (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물(실시예 34), 형태 1을 수득하였는데, 이는 ^1H NMR에 의해 결정된 바와 같이 1:2 몰비의 아디프산:(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온으로 존재하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄을- d_4 , 27°C) δ 8.24 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.35 (1H, ddd), 7.28 – 7.20 (3H, m), 6.31 (1H, d), 5.18 (1H, d), 4.52 – 4.39 (3H, m), 4.03 – 4.00 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.46 – 3.43 (1H, m), 3.39 – 3.35 (1H, m), 3.23 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.30 (2H, m), 1.63 (2H, m), 교환가능한 카르복실산 양성자는 관찰되지 않음. 샘플을 XRPD(도 3 참조) 및 DSC(도 4 참조)에 의해 분석하였다. (R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가물, 형태 1은 XRPD에 의해 결정질인 것으로 결정되었고, 용점이 185.4 °C(개시)였다.

[1344] 실시예 35

(S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온의 에탄설휠산 부가물의 제조



[1346]

(S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-

a]파라진-8(5H)-온(중간체 35a; 2.2 g, 5.07 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(0.754 g, 7.61 mmol) 및 탄산세슘(3.30 g, 10.14 mmol)을 2-MeTHF(25 mL) 및 물(2.5 mL) 중에 용해시키고, 질소로 탈기하였다. 2'-(디사이클로헥실포스파닐)-N,N-디메틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민(0.160 g, 0.41 mmol) 및 Pd₂dba₃(0.186 g, 0.20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 추가로 탈기하였다. 이어서, 반응물을 80°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응물을 상온까지 냉각시키고, 추가로 2'-(디사이클로헥실포스파닐)-N,N-디메틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민(0.160 g, 0.41 mmol) 및 Pd₂dba₃(0.186 g, 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소로 탈기하였다. 이어서, 반응물을 80°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실리사이클(1.2 g, SiliaMetS Thiol)을 첨가하고, 반응물을 상온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 수성 시트르산(0.5 M) 및 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 분취용 초임계 유체 크로마토그래피(Kromasil DIOL 컬럼, 250 mm x 50 mm, 10 μm, 이동상 CO₂ 중 25% EtOH/NH₃ 100/0.5, 140 bar)로 정제하여, (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(1.38 g)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 이전 단계로부터의 (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(1.3 g, 1.93 mmol)을 아세토니트릴(2 mL) 중에 용해시키고, 66°C까지 가열하였다. 이어서, 아세토니트릴(2 mL) 중 에탄설휠산(0.22 mL, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 침전물이 관찰되었다. 추가의 아세토니트릴(3 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 아세토니트릴(3 mL)로 세척하고, 진공 하에서 66 시간 동안 건조시켜 (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(0.41 g)의 에탄설휠산 부가물을 수득하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 아세토니트릴(3 mL) 및 MTBE(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공 하에서 건조시켜 (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(0.73 g)의 추가의 에탄설휠산 부가물을 수득하였다. 2 개의 배치를 합하여 (S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온의 에탄설휠산 부가물(실시 예 35; 1.14 g, 72%)을 수득하였는데, 이는 ¹H NMR에 의해 결정된 바와 같이 1:2 물비의 에탄설휠산:(S)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온으로 존재하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 27°C) 1.08 (1.5H, t), 2.42 (1H, q), 2.52 (3H, m), 3.18 (3H, s), 3.32 (1H, dd), 3.41 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 4.05 (1H, dt), 4.39 (1H, d), 4.43 - 4.56 (2H, m), 5.09 (1H, d), 6.38 (1H, d), 7.19 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.48 (1H, ddd), 7.98 (1H, s), 8.36 (1H, d), 9.38 (1H, s). m/z (ES+) [M+H]⁺ 495.

[1348] 중간체 35a

[1349] (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



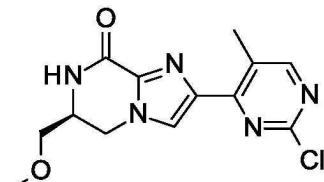
[1350]

[1351] (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 35b; 1.8 g, 5.85 mmol) 및 Cs₂CO₃(2.67 g, 8.19 mmol)를 아세토니트릴(20 mL) 중에 슬러리화하고, 질소 하에서 70°C까지 가열하였다. 아세토니트릴(3 mL) 중 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(1.48 g, 7.02 mmol)을 시린지를 통해 슬러리에 첨가하고, 반응물을 70°C에서 23 시간 동안 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 에틸 아세테이트(30 mL) 그리고 이어서 물(20 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 생성된 고체를 햅탄/MTBE(4:1, 30 mL) 중에 혼탁시키고, 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 감압 하에서 건조시켜, 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-

6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 35a; 2.36 g, 93%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ 2.77 (3H, s), 3.28 (4H, s), 3.38 (1H, dd), 3.81 (1H, m), 4.22 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 5.37 (1H, d), 7.10 – 7.26 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.42 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

[1352] 중간체 35b

(S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온



[1354]

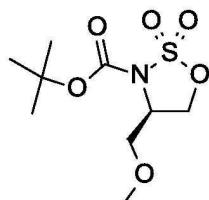
에틸 4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트(중간체 23; 2 g, 7.42 mmol) 및 K_2CO_3 (1.23 g, 8.91 mmol)를 1,4-디옥산(20 mL) 및 아세톤(20 mL) 중에 혼탁시켰다. 아세톤(15 mL) 중 *tert*-부틸 (*R*)-4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드(중간체 35c; 2.18 g, 8.17 mmol)를 상온에서 3 일 동안 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 고체를 아세톤(15 mL)으로 헹구었다. 이어서, 여과액을 (10 mL)의 총 부피로 농축시켰다. HCl 의 용액(이소프로판을 중 5M, 10.39 mL)을 첨가하고, 반응물을 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민(10.33 mL, 74.24 mmol)을 서서히 첨가한 후, 이 소프로판(15 mL)을 첨가하여 혼탁액을 수득하였다. 이어서, 반응물을 50°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 물(40 mL)을 첨가하였으며, 그 결과 미세 혼탁액이 생성되었다. 혼탁액을 50°C에서 30 분 동안, 그리고 이어서 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, 물 중 50% 아세톤(2 x 25 mL)으로 세척하고, 40°C에서 4 일 동안 감압 하에서 건조시켜, 고체로서 (S)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온(중간체 35b; 1.95 g, 85%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO , 20°C) δ 2.61 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.33 – 3.45 (m, 2H), 3.99 (br s, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308$.

[1356]

(S)-*tert*-부틸 (1-하이드록시-3-메톡시프로판-2-일)카르바메이트로부터 출발하여 중간체 57과 유사한 방식으로 중간체 35c를 제조한다.

[1357] 중간체 35c

tert-부틸 (*R*)-4-(메톡시메틸)-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드

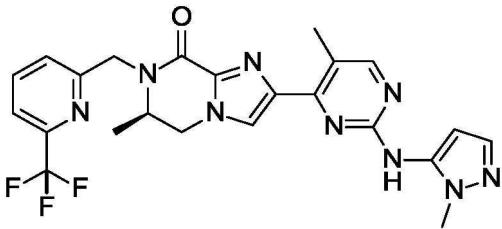


[1359]

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.54 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 4.46 (qd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.68 (dd, 1H). m/z : ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268$.

[1361] 실시예 36

(*R*)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온



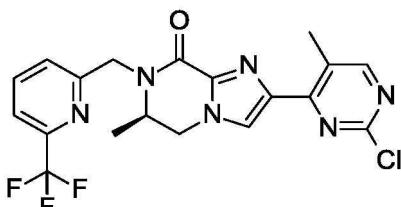
[1363]

[1364] 1,4-디옥산(5mL) 중

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 91; 187 mg, 0.43 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(104 mg, 1.07 mmol), Cs₂CO₃(279 mg, 0.86 mmol) 및 제2 세대 XantPhos 전촉매(38.0 mg, 0.04 mmol)를 질소 분위기 하에서 110℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증류에 의해 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 생성물을, 용리제로서 물(0.01% NH₄HCO₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*R*)-6-메틸-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(112 mg, 52.6%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20.9℃) δ 1.22 (3H, d), 2.52 (3H, s), 3.35 (1H, s), 3.71 (3H, s), 4.13 (1H, ddd), 4.40 (1H, dd), 4.51 - 4.63 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.24 (1H, s). m/z (ES+), [M+H]⁺ = 498.

[1365] 중간체 92

[1366] (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

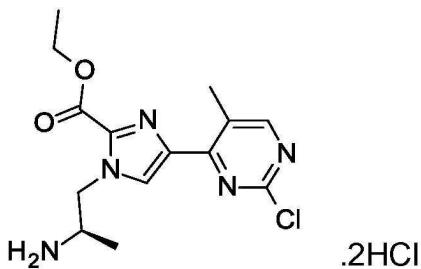


[1367]

[1368] 6-(트리플루오로메틸)파콜린알데하이드(126 mg, 0.72 mmol)를 질소 하에서 25℃에서 DCM(10 mL) 중 (*R*)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 93; 260 mg, 0.66 mmol), DIPEA(0.343 mL, 1.97 mmol) 및 AcOH(0.113 mL, 1.97 mmol)에 첨가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 20 분 동안 교반하였다. 소듐 트리아세토부로하이드라이드(417 mg, 1.97 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 1 시간 동안 그리고 이어서 50℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, DCM(3 x 15 mL)으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 3 내지 4% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 무색 오일로서 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-메틸-7-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 92; 187 mg, 65.3%)을 수득하였다. m/z (ES+), [M+H]⁺ = 437.

[1369] 중간체 93

[1370] (*R*)-에틸 1-(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드



[1371]

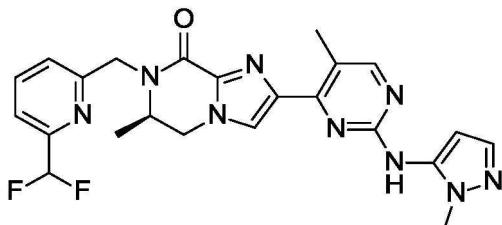
[1372] (*R*)-*tert*-부틸 4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카르복실레이트 2,2-디옥사이드를 사용하여 중간체 65와 유사한 방식으로 중간체 93을 제조하였다. 중간체 93은 하기의 분석 데이터를 나타내었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 22 $^{\circ}\text{C}$) δ 1.27 (3H, d), 1.36 (3H, t), 2.64 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.74 (1H, s), 4.33 – 4.44 (2H, m), 4.58 – 4.75 (2H, m), 8.33 (3H, s), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$.

[1373]

실시예 37

[1374]

(*R*)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-((1-메틸-1*H*-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온



[1375]

[1376]

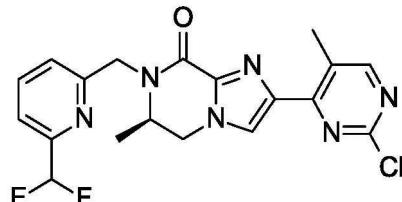
제3 세대 BrettPhos 전촉매(60.6 mg, 0.07 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 1,4-디옥산(10 mL) 중 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온(중간체 94; 280 mg, 0.67 mmol), 1-메틸-1*H*-페라졸-5-아민(162 mg, 1.67 mmol) 및 Cs₂CO₃(436 mg, 1.34 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 6% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 중발 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을, 용리제로서 물(0.03% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 19 mm 직경, 150 mm 길이)로 추가로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 고체로서 (*R*)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-2-((1-메틸-1*H*-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온(실시예 37; 119 mg, 37.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 20 $^{\circ}\text{C}$) δ 1.20 (3H, d), 2.51 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.10 (1H, d), 4.34 – 4.43 (1H, m), 4.47 – 4.61 (2H, m), 5.21 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.59 – 7.66 (2H, m), 7.94 – 8.04 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.23 (1H, s). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480$.

[1377]

중간체 94

[1378]

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)페리딘-2-일)메틸)-6-메틸-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5*H*)-온



[1379]

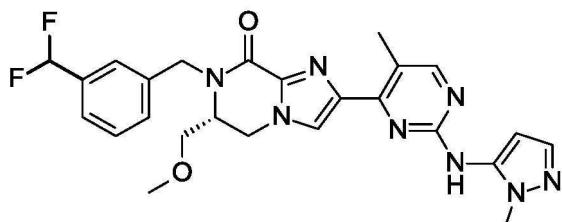
[1380]

6-(디플루오로메틸)페콜린알데하이드(214 mg, 1.36 mmol)를 질소 하에서 25°C에서 DCM(10 mL) 중 (*R*)-에틸 1-

(2-아미노프로필)-4-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-2-카르복실레이트 디하이드로클로라이드(중간체 93; 270 mg, 0.68 mmol), DIPEA(0.357 mL, 2.04 mmol) 및 AcOH(0.117 mL, 2.04 mmol)에 첨가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(433 mg, 2.04 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(20 mL)로 켄칭하고, DCM(2 x 75 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 실리카 크로마토그래피(용리 구배: DCM 중 0 내지 5% MeOH)로 정제하였다. 순수한 분획을 증발 건조시켜, 황색 고체로서 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-6-메틸-7,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 94; 280 mg, 98%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 20°C) δ 1.21 (3H, d), 2.64 (3H, d), 4.09 - 4.16 (1H, m), 4.35 (1H, dd), 4.49 - 4.64 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.82 - 7.12 (1H, m), 7.60 - 7.68 (2H, m), 7.95 - 8.05 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.61 (1H, s). *m/z* (ES+) [M+H]⁺ 419.

[1381] 실시예 38

(*R*)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온

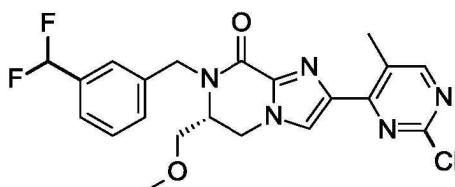


[1383]

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 95; 288 mg, 0.64 mmol), 1-메틸-1*H*-피라졸-5-아민(68.7 mg, 0.71 mmol), 탄산세슘(419 mg, 1.29 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(29.1 mg, 0.03 mmol)를 *tert*-부탄올(6 mL) 중에 혼탁시키고, 10분 동안 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 18시간 동안 80°C까지 가열하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜 갈색 검을 생성하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(1% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 백색 고체로서 (*R*)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(실시예 38; 88 mg, 26.9%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 30°C) 2.53 (2H, s), 3.19 (1H, d), 3.33 (3H, d), 3.40 (1H, dd), 3.71 (3H, d), 4.03 (1H, q), 4.09 (1H, q), 4.4 - 4.57 (3H, m), 5.17 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.05 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.5 - 7.56 (2H, m), 7.56 - 7.63 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.20 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 509.

[1385] 중간체 95

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온



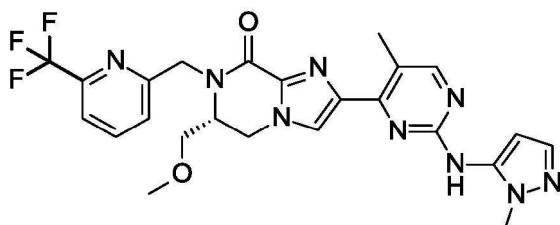
[1387]

수소화나트륨(60% 분산물)(28.6 mg, 0.71 mmol)을 질소 하에서 DMF(15 mL) 중 (*R*)-2-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5*H*)-온(중간체 61; 200 mg, 0.65 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 1-(클로로메틸)-3-(디플루오로메틸)벤젠(126 mg,

0.71 mmol)을 첨가한 후, 테트라부틸암모늄 요오다이드(24.01 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 그것을 포화 수성 염화암모늄(30 mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기 물질을 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜, 겉으로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-(디플루오로메틸)벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 95; 321 mg, 100% 초과)을 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.64 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.40 (2H, dd), 3.99 – 4.11 (1H, m), 4.4 – 4.59 (3H, m), 5.15 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.5 – 7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, s). m/z ES+ [M+H]⁺ 448.

[1389] 실시예 39

[1390] (R)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온

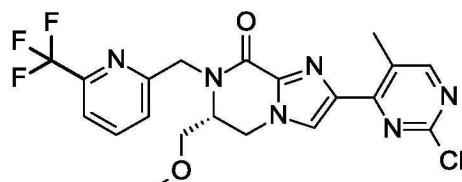


[1391]

[1392] (R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 96; 201 mg, 0.43 mmol), 1-메틸-1H-파라졸-5-아민(46.0 mg, 0.47 mmol), 탄산세슘(281 mg, 0.86 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전축매(19.51 mg, 0.02 mmol)를 *tert*-부탄올(5 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 18 시간 동안 80°C까지 가열하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜 갈색 검을 생성하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(1% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 중발 건조시켜, 고체로서 (R)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 39; 68 mg, 29.9%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO, 30°C) 3.18 (1H, d), 3.20 (3H, d), 3.32 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.54 (1H, dd), 3.71 (3H, d), 4.51 – 4.63 (2H, m), 4.66 (1H, d), 5.24 (1H, d), 6.31 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.09 (1H, t), 8.33 (1H, s), 9.20 (1H, s). m/z ES+ [M+H]⁺ 528.

[1393] 중간체 96

[1394] (R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



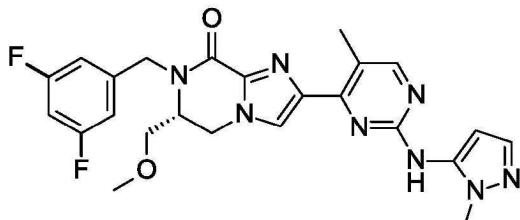
[1395]

[1396] 수소화나트륨(60% 분산물)(19.16 mg, 0.48 mmol)을 질소 하에서 DMF(10 mL) 중 (R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 61; 134 mg, 0.44 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 20°C에서 30 분 동안 교반하였다. 2-(브로모메틸)-6-(트리플루오로메틸)파리딘(115 mg, 0.48 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 20°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄(30 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기 물질을 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜, 겉으로서 (R)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-6-(메톡시메틸)-7-((6-(트리플루오로메틸)파리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 97; 100 mg, 0.22 mmol)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.64 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.40 (2H, dd), 3.99 – 4.11 (1H, m), 4.4 – 4.59 (3H, m), 5.15 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.5 – 7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, s). m/z ES+ [M+H]⁺ 528.

틸)페리딘-2-일)메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 96; 203 mg, 100%)을 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.63 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.37 – 3.42 (1H, m), 3.54 (1H, dd), 4.20 (1H, dt), 4.56 (2H, d), 4.67 (1H, d), 5.23 (1H, d), 7.80 (2H, dd), 8.09 (1H, t), 8.29 (1H, s), 8.59 (1H, d). m/z ES+ [M+H]⁺ 467.

[1397] 실시예 40

(R)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



[1399]

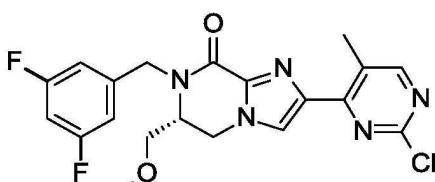
(R)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(중간체 97; 280 mg, 0.65 mmol), 1-메틸-1H-페라졸-5-아민(68.9 mg, 0.71 mmol), 탄산세슘(421 mg, 1.29 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(29.3 mg, 0.03 mmol)를 *tert*-부탄올(6 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 18 시간 동안 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜 갈색 검을 생성하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(1% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점감적으로 극성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 황백색 고체로서 (R)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온(실시예 40; 80 mg, 25.1%)을 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO, 30°C) 2.52 (3H, s), 3.19 (1H, s), 3.19 (3H, s), 3.35 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 4.43 (1H, d), 4.48 – 4.57 (2H, m), 5.12 (1H, d), 6.30 (1H, d), 7.15 (3H, td), 7.34 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.18 (1H, s). m/z ES+ [M+H]⁺ 495.

[1401]

중간체 61 및 1-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤젠을 사용하여 중간체 96과 유사한 방식으로 중간체 97을 제조하였다.

[1402] 중간체 97

(R)-2-(2-클로로-5-메틸페리미딘-4-일)-7-(3,5-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온

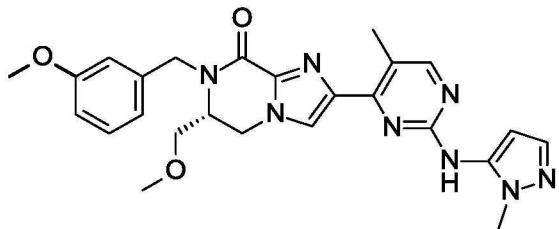


[1404]

[1405] ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.64 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.44 (2H, dd), 4.08 (1H, dd), 4.4 – 4.59 (3H, m), 5.10 (1H, d), 7.13 (3H, dt), 8.25 (1H, s), 8.56 – 8.62 (1H, m). m/z ES+ [M+H]⁺ 434.

[1406] 실시예 41

(R)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-페라졸-5-일)아미노)페리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]페라진-8(5H)-온



[1408]

[1409]

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(중간체 98; 164 mg, 0.38 mmol), 1-메틸-1*H*-파라졸-5-아민(40.9 mg, 0.42 mmol), 탄산세슘(250 mg, 0.77 mmol) 및 BrettPhos 제3 세대 전촉매(17.37 mg, 0.02 mmol)를 *tert*-부탄올(5 mL) 중에 혼탁시키고, 10 분 동안 탈기하였다. 반응물을 질소 하에서 18 시간 동안 80°C까지 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25 mL)으로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 진공 중에서 농축시켜 갈색 검을 생성하였다. 조 생성물을, 용리제로서 물(1% NH₃를 함유함) 및 MeCN의 점검적으로 구성인 혼합물을 사용하여 분취용 HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD 컬럼, 5 μ 실리카, 30 mm 직경, 100 mm 길이)로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획을 증발 건조시켜, 황백색 고체로서 (*R*)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1*H*-파라졸-5-일)아미노)파리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온(실시예 41; 58.0 mg, 31%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 30°C) 2.53 (3H, s), 3.18 (3H, d), 3.19 (1H, d), 3.38 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.95 – 4.02 (1H, m), 4.33 – 4.43 (2H, m), 4.49 – 4.55 (1H, m), 5.12 (1H, d), 6.30 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 6.98 (2H, s), 7.27 – 7.31 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.29 – 8.36 (1H, m), 9.18 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 489.

[1410]

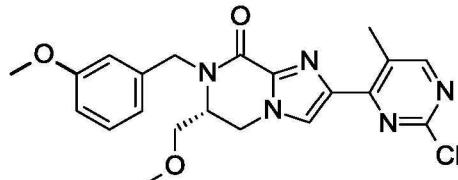
중간체 61 및 1-(브로모메틸)-3-메톡시벤젠을 사용하여 중간체 96과 유사한 방식으로 중간체 98을 제조하였다.

[1411]

중간체 98

[1412]

(*R*)-2-(2-클로로-5-메틸파리미딘-4-일)-7-(3-메톡시벤질)-6-(메톡시메틸)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]파라진-8(5H)-온



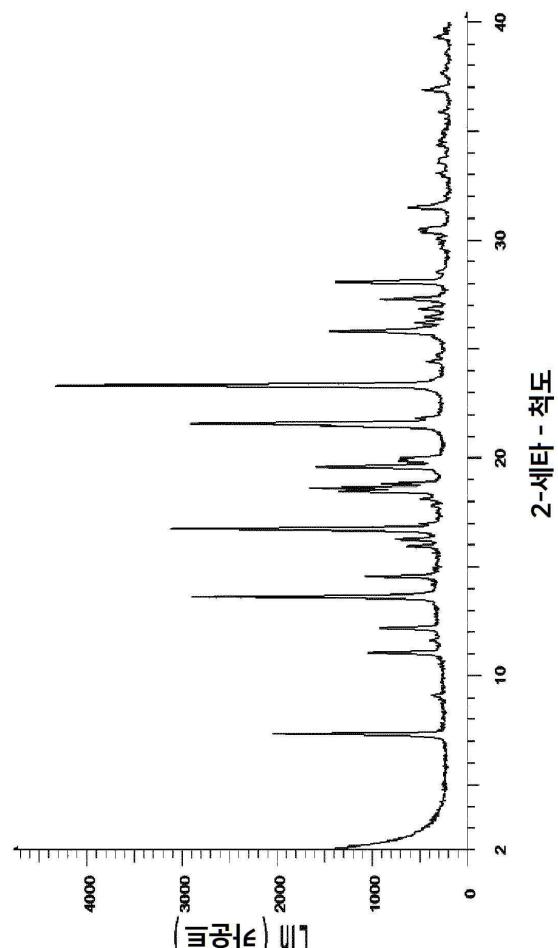
[1413]

[1414]

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) 2.64 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 – 3.42 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.98 (1H, s), 4.33 – 4.45 (2H, m), 4.49 (1H, d), 5.04 – 5.19 (1H, m), 6.88 (1H, d), 6.97 (2H, d), 7.29 (1H, t), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, s). *m/z* ES+ [M+H]⁺ 428.

도면

도면1

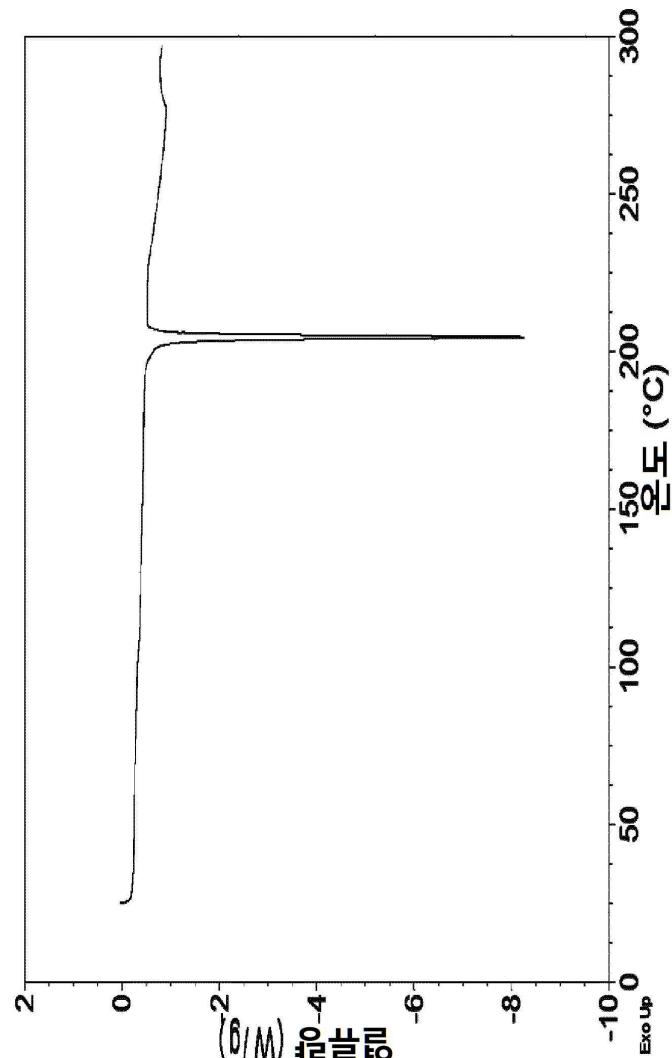


(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)

아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설푼산

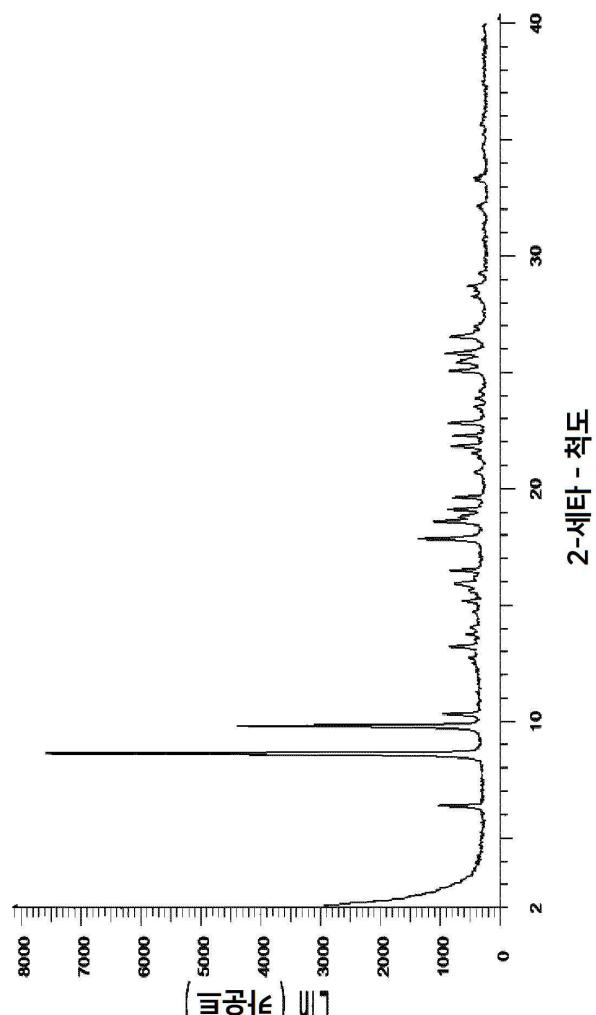
부가물, 형태 1(실시예 18a)의 X-선 분말 회절 패턴

도면2



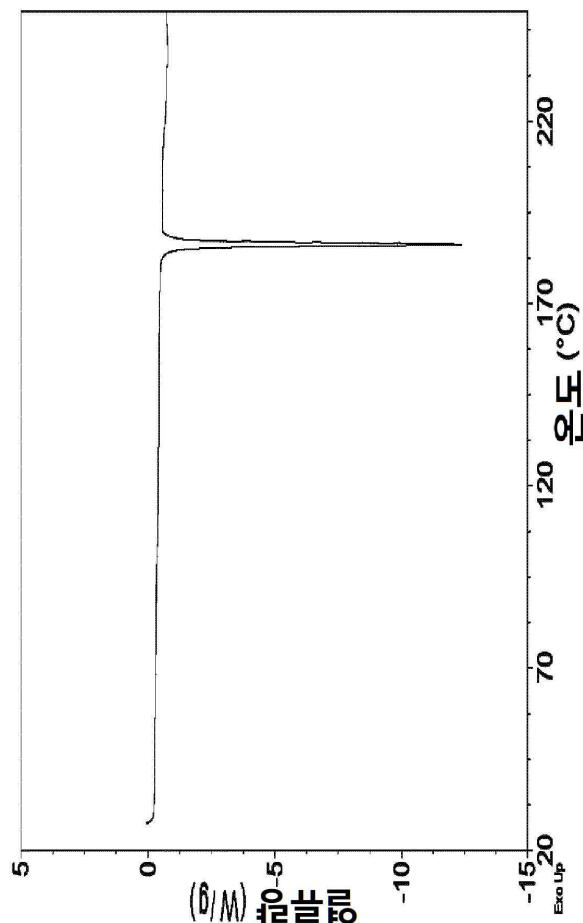
(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 에탄설
포산 부가물, 형태 1(실시예 18a)의 DSC 온도기록도

도면3



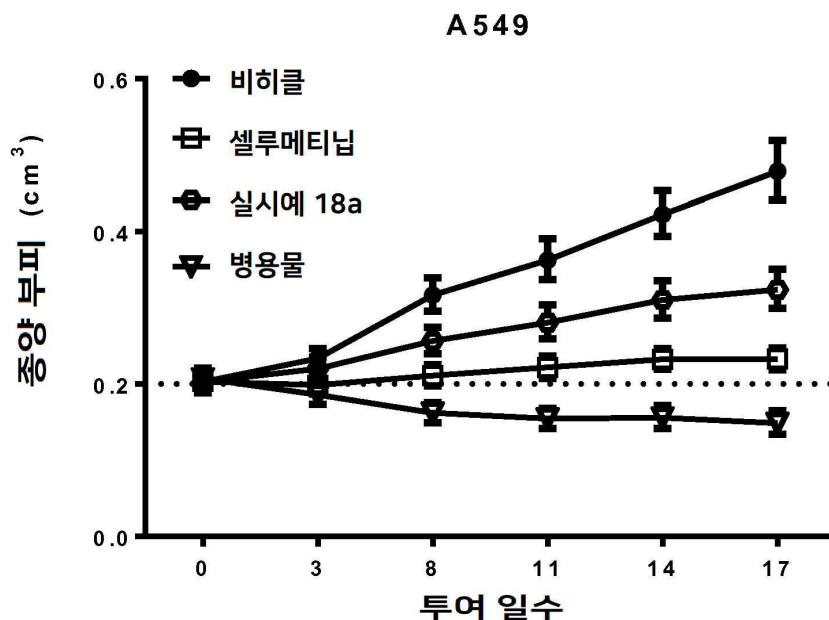
(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)
아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부
가물, 형태 1(실시예 34)의 X-선 분말 회절 패턴

도면4



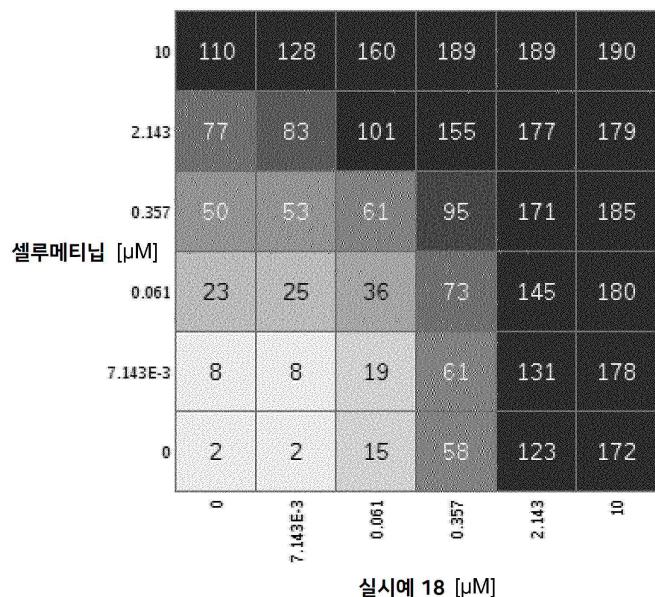
(R)-7-(3,4-디플루오로벤질)-6-(메톡시메틸)-2-(5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)
아미노)피리미딘-4-일)-6,7-디하이드로이미다조[1,2-a]피라진-8(5H)-온 아디프산 부가
물, 형태 1(실시예 34)의 DSC 온도기록도

도면5



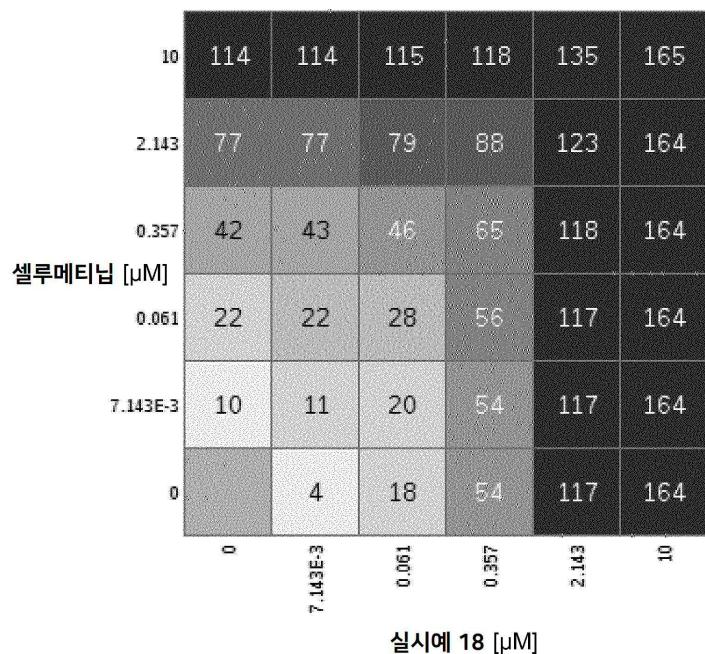
A549 이종이식편 모델에서의 셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된
실시예 18a에 의한 종양 성장 억제

도면6



셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터
취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

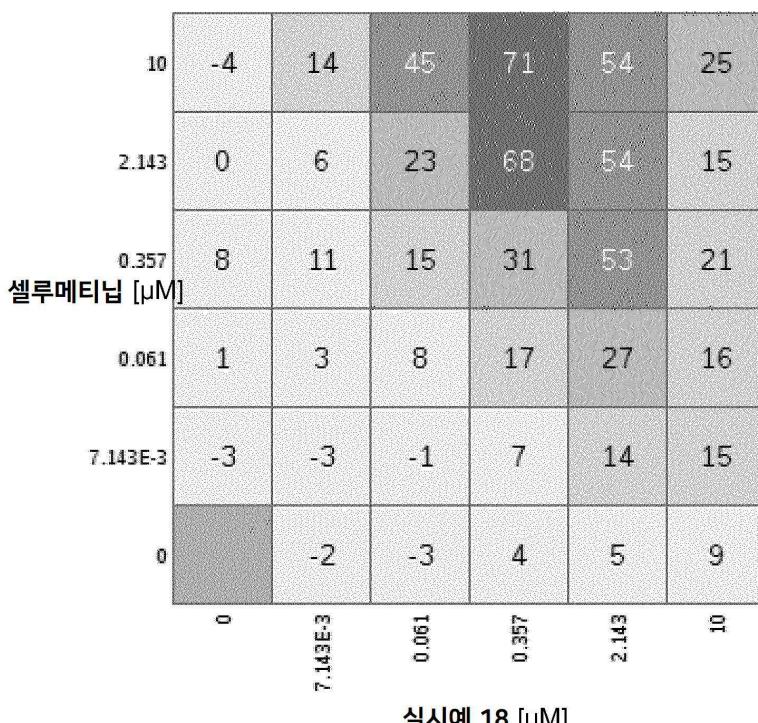
도면7



실시예 18 [μM]

셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

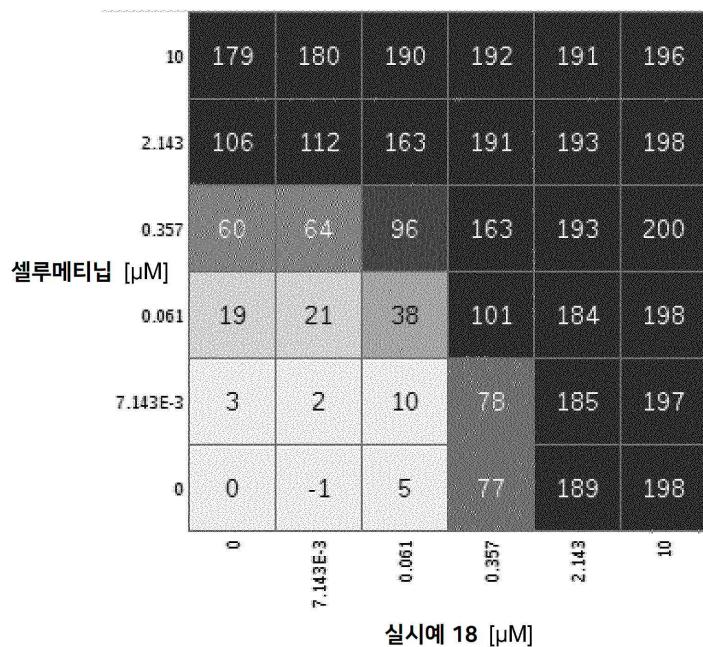
도면8



실시예 18 [μM]

셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) A549 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).

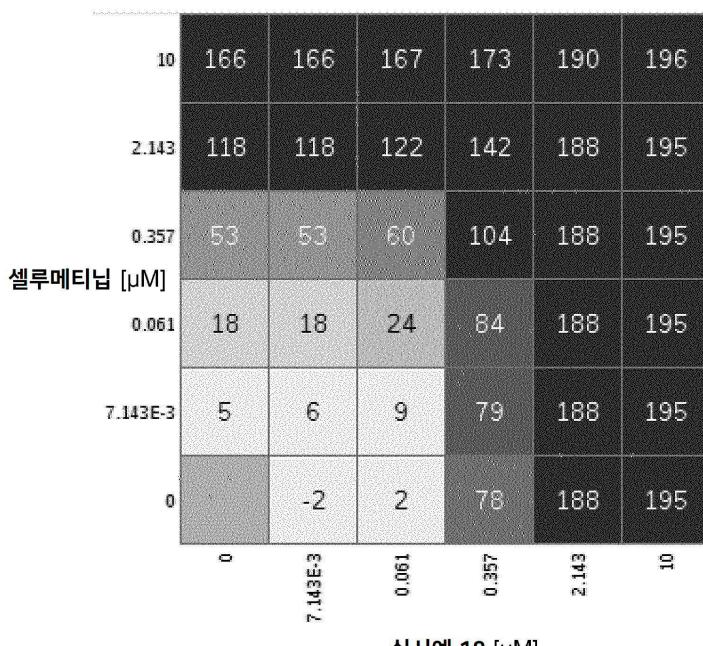
도면9



실시예 18 [μM]

셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

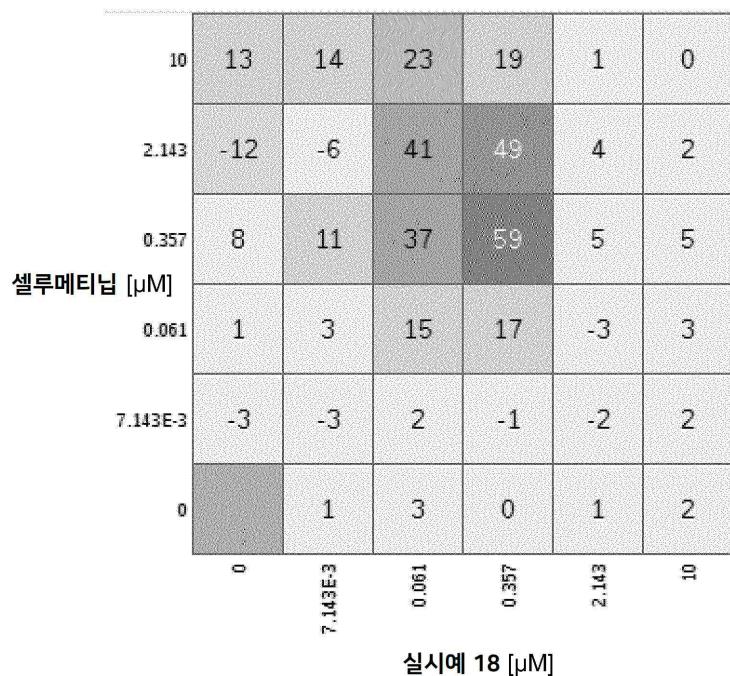
도면10



실시예 18 [μM]

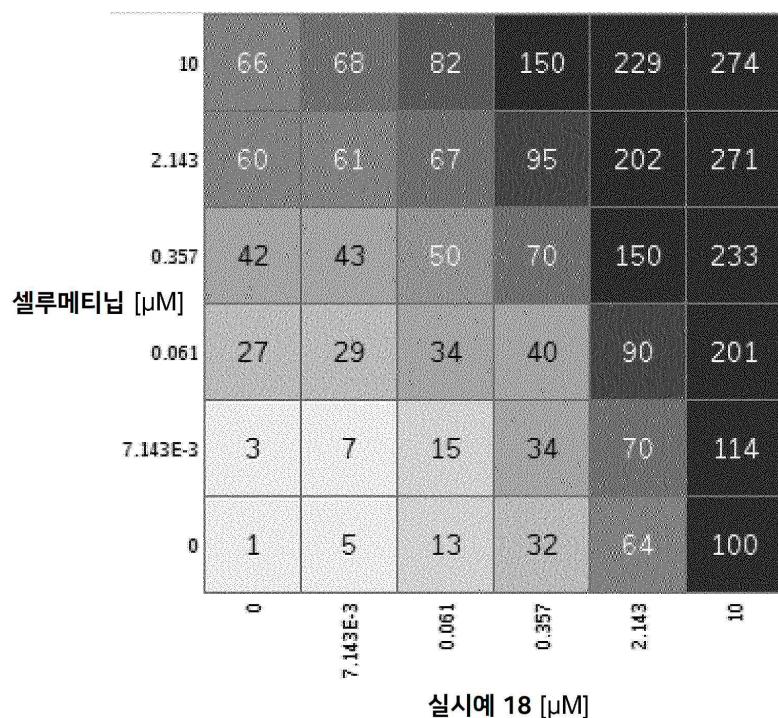
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에비 상가성 모델.

도면11



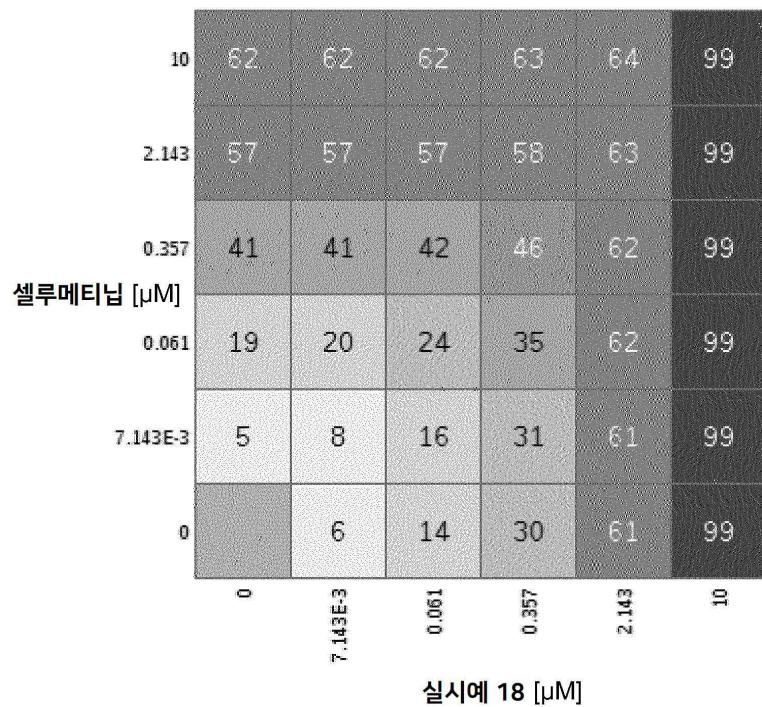
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소 세포 폐암(NSCLC) H2122 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).

도면12



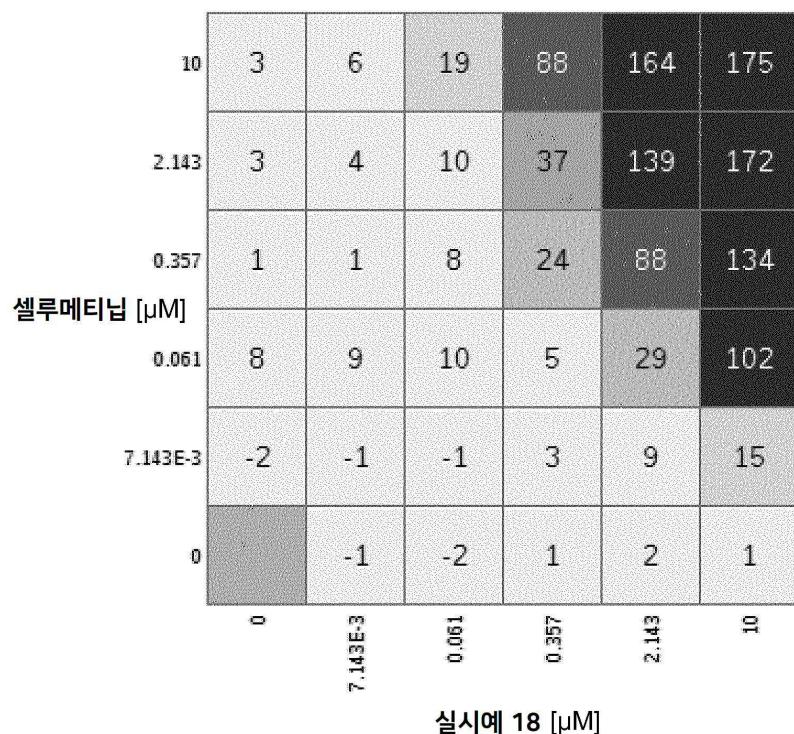
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소 세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터 취해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도면13



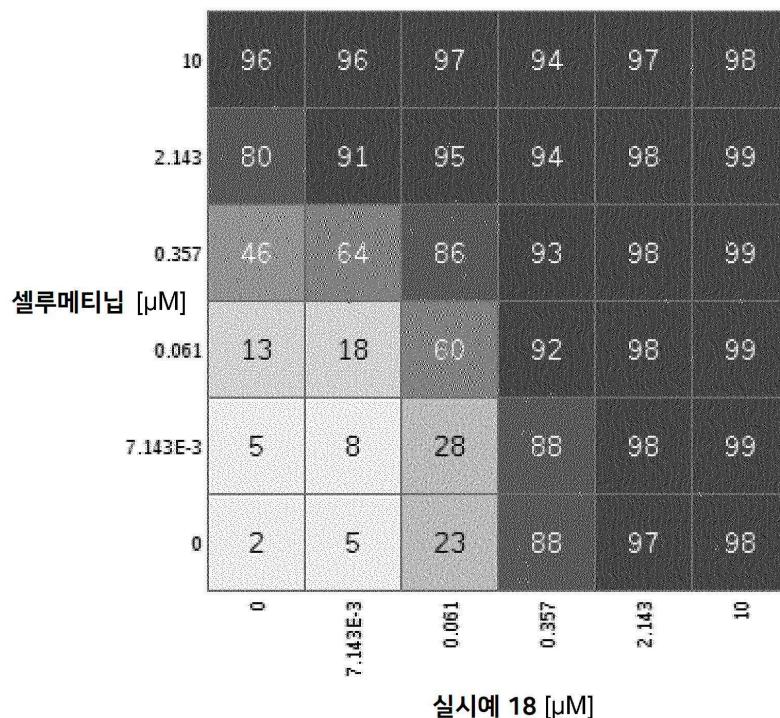
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소 세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도면14



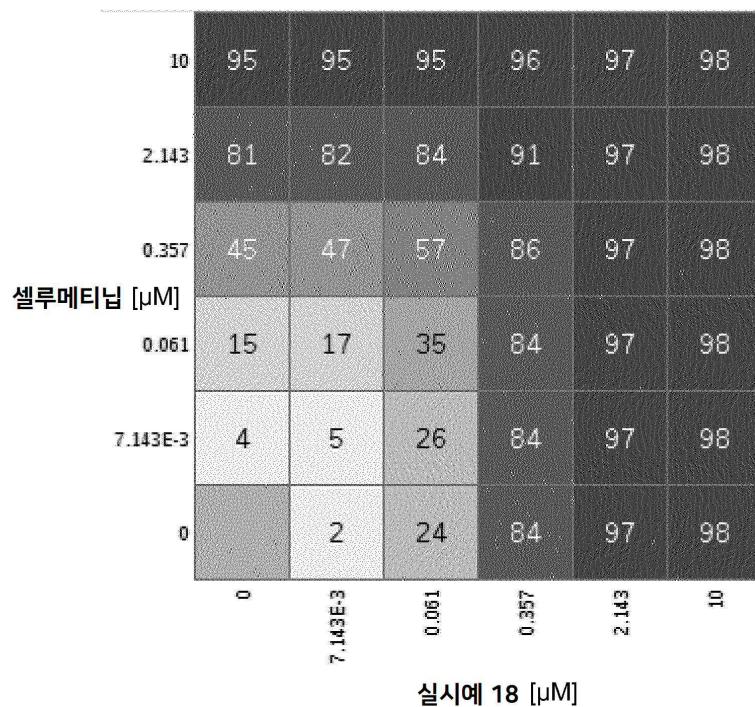
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) H2009 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터 로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).

도면15



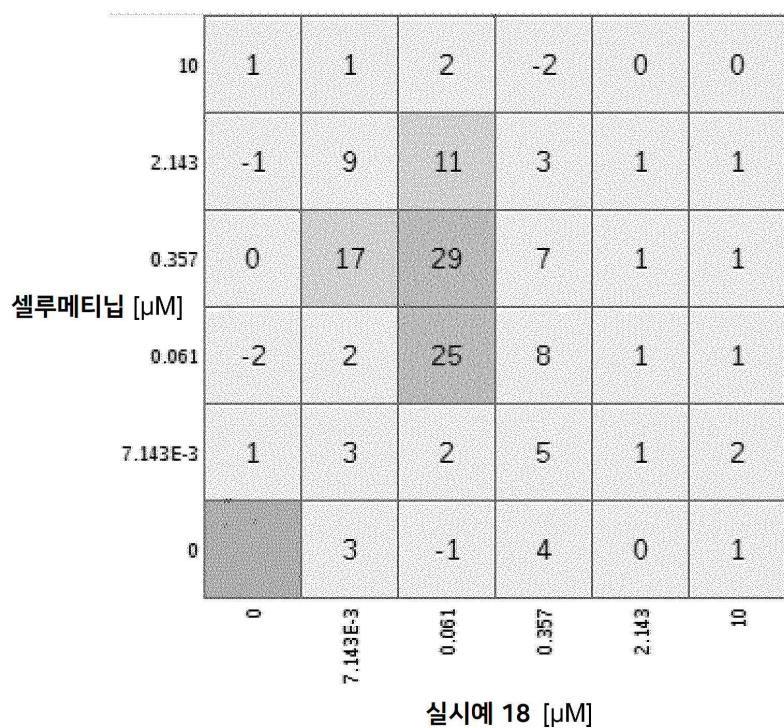
셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 용량 반응 곡선으로부터
추해진 % 성장 억제 값을 나타내는 용량 매트릭스.

도면16



셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 단제요법 용량 반응 곡선으로부터 계산된 로에베 상가성 모델.

도면17



셀루메티닙(ARRY-142886)과 병용된 실시예 18에 의한 KRAS-돌연변이 비소 세포 폐암(NSCLC) Calu6 세포주에서의 세포 성장 억제. 적합화된 데이터로부터
로에베 상가성 모델 데이터를 차감함으로써 계산된 초과 히트맵(상승작용).